

**RESISTENZERGEBNISSE VON
SENSIBILITÄTSPRÜFUNGEN AN TUBERKEL-
BAKTERIEN AUS KULTUREN MIT KLEINER
KOLONIEZAHL**

Anton Rothhammer

1973

AUS DEM ZENTRAALKRANKENHAUS GAUTING
DER LANDESVERSICHERUNGSANSTALT OBERBAYERN
Chefarzt: Obermedizinaldirektor Professor Dr. med. H. Blaha

RESISTENZERGEBNISSE
VON SENSIBILITÄTSPRÜFUNGEN AN TUBERKELBAKTERIEN
AUS KULTUREN MIT KLEINER KOLONIEZAHL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anton Rothhammer

aus Haßfurt

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
VORBEMERKUNGEN	1
EINLEITUNG	5
Definition und Entstehungsmöglichkeiten der Resistenz	8
Methode der Sensibilitätsprüfung	11
1. Technischer Ablauf	11
a) Vorbehandlung und Aufbereitung des Materials	11
b) Verimpfen	12
2. Ablesung und Bewertung	13
Methode der Materialerfassung	17
ERGEBNISSE	21
1. Höhe der Koloniezahl in den Primär- kulturen zu "k", kleine Koloniezahlen	21
2. Vergleich von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer ("G") und kleiner ("k") Koloniezahl	23
3. Vergleich mehrfacher Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner ("k") Koloniezahl	26
4. Vergleich mehrfacher Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G"	28
5. Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfun- gen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl	30
a) Resistenzergebnisse von Sensibilitäts- prüfungen aus Kulturen mit kleiner Kolonie- zahl "k" bei Erstbehandlungen	35
b) Resistenzergebnisse von Sensibilitäts- prüfungen aus Kulturen mit kleiner Kolonie- zahl "k" bei Wiederholungsbehandlungen	40

c) Resistenzergebnisse von Sensibilitäts- prüfungen aus Kulturen mit kleiner Kolonie- zahl "k" bei L-Behandlungen	44
d) Resistenzergebnisse bei Fällen stets mit Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k"	47
DISKUSSION	49
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	51
ZUSAMMENFASSUNG	59
LITERATURVERZEICHNIS	61

Lebenslauf

VORBEMERKUNGEN

Die Einführung der Chemotherapie der Tuberkulose war von außerordentlicher Bedeutung sowohl für das Schicksal der Erkrankten als auch für die Epidemiologie der Erkrankung. 95 % der zur Behandlung kommenden Tuberkulosen sind heute heilbar (1, 15). Der schon vorher zu beobachtende Rückgang der Seuche wurde beschleunigt (15). Neue Methoden haben neue Probleme zur Folge: Im Falle der Therapie war es die Chemo-resistenz, deren Erforschung zu wichtigen Erkenntnissen auf vielen Gebieten im Bereich der Naturwissenschaften geführt hat (7). Für die Praxis bedeutet das Vorkommen resistenter Tuberkelbakterien, daß bei der Behandlung eines Patienten die Wirkung der tuberkulostatischen Mittel eingeschränkt oder aufgehoben ist, daß ferner durch die Weiterverbreitung resistenter Bakterienstämme der Seuchenablauf ungünstig beeinflusst wird. Daher sind sowohl für den Kliniker als auch für den Epidemiologen Empfindlichkeitsprüfungen und damit Aussagen über Art und Umfang der Sensibilitätslage der Bakterienpopulation von großer Wichtigkeit (27, 29). Besonders zur Steuerung der Chemotherapie und auch zur Beurteilung des Behandlungserfolges ist die Feststellung und Überwachung der Empfindlichkeit der von einem Patienten ausgeschiedenen Keime von größter Bedeutung (33, 30). Daher ist die Empfindlichkeitsprüfung eng mit den großen Erfolgen in der Behandlung verknüpft, die überall dort zu verzeichnen sind, wo die inzwischen wohl allgemein anerkannten Grundsätze der Chemotherapie der Tuberkulose beachtet werden (5). Die Resistenzbestimmung ermöglicht die Erkennung derjenigen Mittel, gegen die eine eindeutige Sen-

sibilitätsminderung des Patientenstammes besteht und die daher für die Behandlung ungeeignet sind.

Die Nachteile des Verfahrens sind bekannt: Es handelt sich um eine in vitro-Methode, deren Aussagen über das Verhalten der untersuchten Bakterienstämme auf den bakteriologischen Begriffen Sensibilität und Resistenz basiert. Theoretisch ist daher der Einwand gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Resistenzbestimmung auf die in vivo herrschenden Bedingungen durchaus begründet. Die therapeutische Praxis zeigt jedoch, daß in der Regel eine klinische Wirksamkeit zu erwarten ist, wenn sich ein Erregerstamm in der Resistenzbestimmung als sensibel erweist, daß ein Therapieerfolg dagegen in Frage gestellt ist, wenn eine bakteriologisch definierte Resistenz nachgewiesen worden ist.

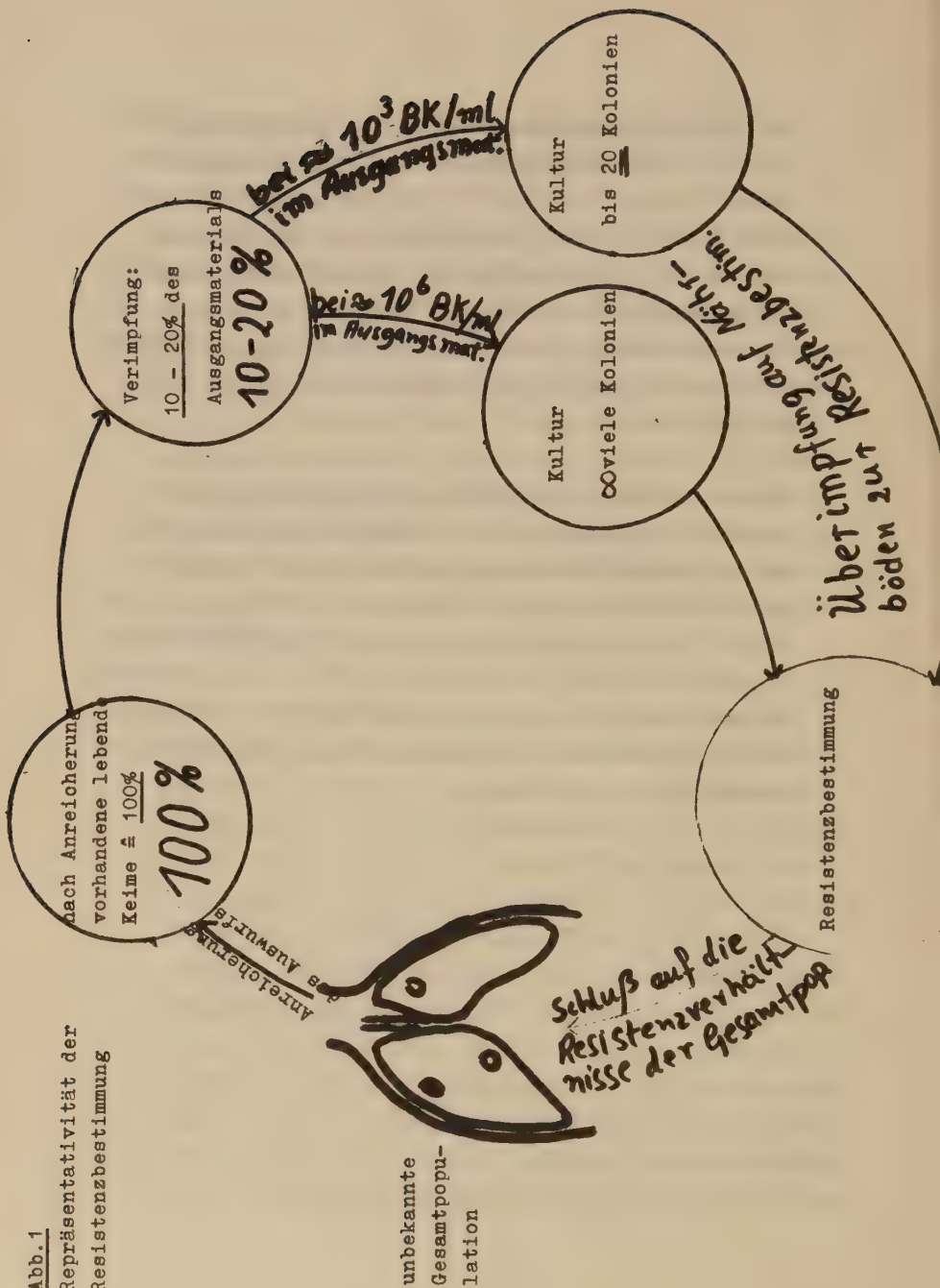
Als Nachteil wird weiterhin angeführt, daß die individuelle Reaktionsweise des Patienten bei dieser Methode unberücksichtigt bleibt, zum Beispiel unterschiedlicher Metabolismus der Medikamente, wie das vom INH bekannt ist, oder auch pharmakokinetische Differenzen, die sowohl die Resorption als auch die Verteilung der Mittel im Organismus betreffen können. Auch gegenüber diesem Einwand zeigt die Praxis, daß derartige, zweifellos vorhandene Differenzen nur in Ausnahmefällen den Erfolg einer richtig geführten Therapie zu beeinträchtigen vermögen. Schließlich muß erwähnt werden, daß die Methode aufwendig ist und daß die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit häufig zu wünschen übrig lassen (2, 22, 14). Zum letzten ist zu sagen, daß die in der Methodik begründete Streuung der Ergebnisse der Resistenzbestimmungen sich durch Standardisierung

der Versuchsbedingungen und der Bewertungskriterien auf ein durchaus vertretbares Maß reduzieren läßt. Dabei ist allerdings zu fordern, daß, wenn Resistenzbestimmungen durchgeführt werden, nicht nur exaktes Arbeiten zu verlangen ist, sondern auch bei der Durchführung Standardbedingungen gelten. Das ist der Sinn der Bemühungen des DZK auch auf diesem Gebiet, und zu diesem Zweck sind die Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Resistenzbestimmungen ausgearbeitet worden (11, 30).

Dennoch bleiben, nicht zuletzt deshalb, weil es sich bei der Sensibilitätsprüfung um bakteriologisches Arbeiten mit biologischem Material handelt, eine gewisse Streubreite und eine gewisse Zahl von Problemen. Eines dieser Probleme, die sich bei der Beurteilung der Ergebnisse einer Sensibilitätsprüfung ergeben, fällt mehr in den technischen Bereich, ist jedoch auch für den Kliniker wichtig: die Sensibilitätsprüfung aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl. Mit diesem Problem will sich die vorliegende Arbeit beschäftigen.

Abb. 1

Repräsentativität der
Resistenzbestimmung



unbekannte
Gesamtpopulation

Schluß auf die
Resistenzverhältnisse der Gesamtpop.

FINLEITUNG

Wie repräsentativ ist das Ergebnis einer Sensibilitätsprüfung aus einer Kultur mit kleiner Koloniezahl? Diese Frage stellt sich als erste, und wir wollen dazu einige einleitende Überlegungen anstellen.

Die Gesamtpopulation von Tbc im Organismus ist uns in ihrer Größe wie auch in ihrer Zusammensetzung unbekannt. Wir können nur über das Material, das uns im Sputumbecher geschickt wird, eine Aussage machen. Setzen wir die Anzahl der in diesem Material nach der Anreicherung enthaltenen Keime als 100 %, so wird davon maximal ein Fünftel verimpft, das heißt, daß auf Grund der Methode nur etwa 10-20 % der im angereicherten Material vorhandenen Keime durch die Kultur erfaßt werden und damit die Chance erhalten, bei der Resistenzbestimmung untersucht zu werden (Abb. 1). Liegt nun reichliche Bakterienausscheidung vor, das heißt, ist im Ausgangsmaterial eine Keimkonzentration von ca. 1 000 000/ml vorhanden, so werden wir in der Primärkultur einen dichten Rasen, also nahezu unendlich viele Kolonien erhalten. Für die Sensibilitätsprüfung wird nun von möglichst vielen Kolonien Material genommen (45), und somit kann die in jeder Population gegebene Inhomogenität, die durch resistente Mutanten (Häufigkeit 10^{-6} - 10^{-7}) natürlicherweise immer besteht und gegebenenfalls durch verschieden große, resistente Anteile bei Vorbehandlung noch verstärkt wird, das Ergebnis der Prüfung kaum verfälschen.

Wenn nun im Ausgangsmaterial nur ca. 1000 BK/ml vorhanden sind, so wachsen in der Primärkultur nur etwa 1-10 Kolonien.

Das Ergebnis der dieser Kultur folgenden Resistenzbestimmung stützt sich also auf ein wesentlich geringeres Ausgangsmaterial. Daher könnte es durch die oben erwähnten Umstände mehr beeinflusst sein (43, 18), und somit liegt die Frage nach seiner Repräsentativität auf der Hand.

Natürlicherweise tritt die geringe Bakterienausscheidung und damit die Sensibilitätsprüfung aus der Kultur mit kleiner Koloniezahl sehr häufig kurz vor der Sputumkonversion auf, da während der Behandlung, wenn sie wirkungsvoll ist, die Gesamtpopulation nach und nach abnimmt. Die in der Quantität abnehmende Keimausscheidung ist ein Kriterium der erfolgreichen Therapie (34). In diesem Zeitraum kurz vor der Sputumkonversion haben nun CANETTI und Mitarbeiter bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit "selten mehr als 5 Kolonien" teilweise hochresistente Keime gefunden, die er als "Persister" bezeichnete (8). CANETTI nannte dieses Phänomen "Übergangsresistenz" und sagte, daß es für die Therapie keine Bedeutung habe; die Übergangsresistenz stehe im "scharfen Gegensatz" zur normalen Resistenz, und diese Keime vermehrten sich in vivo nicht mehr. Andererseits beobachtete SERI unter ähnlichen Verhältnissen eine später wieder ansteigende Bakterienausscheidung, die sich auf Grund der ausgeprägten Resistenz der Keime als weitgehend therapiefraktär erwies (33). Die Häufigkeit und Bedeutung des Auftretens von Resistenz bei Prüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl ist daher von Wichtigkeit, genauso wie die Art und Weise etwaiger Änderungen der Resistenzergebnisse bei aufeinanderfolgenden Prüfungen aus großer und aus kleiner Koloniezahl.

Bei den Kulturen, bei denen Einzelkolonien sichtbar sind, werden nach dem Bewertungsraster, der im Labor des ZKH Gauting angewandt wird, bis zu 20 Kolonien ausgezählt und als Zahl dokumentiert; über 20 Kolonien bis 100 Kolonien werden mit (+) bezeichnet. Um die Häufigkeit zu ermitteln, mit der Kulturen mit 1, 2 oder 3 usw. Kolonien im Fallgut vorkommen, wurden alle Sensibilitätsprüfungen berücksichtigt, die aus Kulturen mit bis zu 20 Kolonien hervorgingen. Die Grenze 20 Kolonien ist rein artifizuell, aber zufällig festgesetzt durch den Raster, mit dem im Labor das Wachstum bezeichnet wird.

Es soll versucht werden, sich an Hand des gesammelten Materials mit den genannten Fragen, die in der Literatur bisher kaum besprochen wurden, auseinanderzusetzen.

DEFINITION UND ENTSTEHUNGSMÖGLICHKEITEN DER RESISTENZ

Angesichts der Schwierigkeiten, präzise klinische Definitionen für den Begriff der Resistenz zu geben, ist wohl eine rein bakteriologische Definition in der von MITCHISON (1962) vorgeschlagenen Form heranzuziehen:

"Als chemoresistent werden Tuberkelbakterien definiert, wenn sie eine Sensibilitätsminderung aufweisen, die ausreichend ist, um sie mit hinreichender Sicherheit von einem Kollektiv von Wildstämmen des humanen Typs zu unterscheiden, welche mit dem betreffenden Mittel keinen Kontakt gehabt haben." (26)

Eine derartige Definition setzt voraus, daß die Variabilität der Sensibilität empfindlicher Stämme gegenüber allen antibakteriellen Mitteln gering ist (die Breite dieser Variabilität ist für die einzelnen Medikamente unterschiedlich). Für die meisten Antituberkulosemittel liegen Beweise dafür vor, daß eine verminderte klinische Wirksamkeit zu erwarten ist, wenn die bakteriologisch definierte Resistenz im Laboratorium nachgewiesen wird (3).

Abgesehen von einer bestehenden "natürlichen" Resistenz (nach BLAHA "Wildresistenz") ist jede Resistenz als eine Eigenschaft der Tuberkelbakterienpopulation zu verstehen, die durch Kontakt mit dem entsprechenden Medikament erworben wurde (sekundäre Resistenz). Durch Monotherapie oder durch Unterdosierung einer an sich wirksamen Kombination oder aber durch

relative Monotherapie (Resistenz gegen die anderen Kombinationspartner) wird das Entstehen einer Resistenz begünstigt und sogar unter Umständen herbeigeführt (31, 28, 6).

Einige Möglichkeiten der Resistenzentwicklung, die heute angenommen werden, seien kurz gestreift. Welche dieser Möglichkeiten am meisten oder ausschließlich für die Resistenz des *Mykobakterium tuberculosis* gegen Tuberkulostatika verantwortlich ist, scheint nicht sicher. Die erste Erklärung dürfte die wahrscheinlichste sein.

1. Resistenz entstehe durch Veränderung des genetischen Materials des Bakteriums: Mutation einzelner Bakterien (Spontanmutationsrate 10^{-6} - 10^{-7}). Anschließend Vermehrung der resistenten Mutanten unter Selektionsdruck (One Step Mutation, Multiple Step Mutation) (42).
2. Enzyminduktionen durch den Kontakt mit dem Arzneimittel führten zum Entgiften der Substanz durch das induzierte Enzym (z. B. die Bildung von Penicillinase durch penicillinresistente Staphylokokken).
3. Genetisches Material, in dem die Resistenz fixiert ist ("Resistenzfaktoren"), übertragen die Resistenz mittels parasexueller Mechanismen (Transformation, Transduktion) (44). Diese Faktoren stammten von resistenten Mikroorganismen und führten somit meist zu Mehrfachresistenzen (23).

Durch weiterlaufende resistenzfördernde Medikamentengabe entstehen dann hochresistente Stämme, da die sensiblen Anteile der Population eliminiert werden. Ohne Überwachung der Behandlung

mit bakteriologischen Methoden wird das Ereignis der Resistenzentstehung nicht früh genug deutlich, und erst durch Gleichbleiben oder gar Verschlechterung des klinischen Bildes wird angezeigt, daß die Medikamentengabe in der bisherigen Form wirkungslos geworden ist. Die Zahl der zur Verfügung stehenden Mittel und damit die Aussicht auf Heilung haben sich verringert, und der Patient gefährdet durch Ausscheiden resistenter Keime seine Umgebung noch mehr als zuvor (12).

METHODE DER SENSIBILITÄTSPRÜFUNG

Es sind mehrere Methoden zur Sensibilitätsprüfung von Tuberkelbakterien beschrieben worden. Von den indirekten Tests seien nur einige genannt: Die Methode der absoluten Konzentration, die Resistance-Ratio-Methode, die Proportionsmethode (9), (37, 36, 24, 25).

Bei der im Labor des ZKH Gauting durchgeführten Methode, die vom DZK empfohlen ist, handelt es sich um eine Kombination der MHK (minimale Hemmkonzentration) mit der Proportionsmethode. Wir prüfen die Hemmung des Wachstums einer standardisierten Einsaatmenge durch eine im Nährmedium enthaltene Medikamentenkonzentration, die bei den meisten Mitteln etwa der MHK für den internationalen Referenzstamm H37Rv entspricht. Im folgenden wird die im Institut für Laboratoriumsdiagnostik angewandte Untersuchungsmethode beschrieben.

1. Technischer Ablauf

a) Vorbehandlung und Aufbereitung des Materials:

Das ankommende Material wird zur Homogenisierung und zur Abtötung der Begleitflora mit der doppelten Menge 23 %iger Trinatriumphosphatlösung (Na_3PO_4) versetzt und 2 1/2 Stunden geschüttelt, dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das so aufbereitete und homogenisierte Material wird in Zentrifugengläser gegossen und bei ca. 3000 U/min 20 Minuten zentrifugiert.

b) Verimpfen:

Mit dem Sediment werden 2 Löwenstein-Jensen-Nährböden mit je 2 Ösen von 4 mm Durchmesser beimpft. Außerdem wird ein mikroskopisches Präparat angefertigt, welches nach Auramin-färbung fluoreszenzmikroskopisch untersucht wird. Die Zahl der später wachsenden Kolonien ist dann proportional der Konzentration an vermehrungsfähigen Keimen im Ausgangsmaterial; da stets 2 Ösen des Bodensatzes genommen werden, ist eine gewisse Aussage über die Quantität der Bakterienausscheidung des jeweiligen Patienten an Hand des Kulturwachstums möglich.

Sobald makroskopisch sichtbare Kolonien gewachsen sind, wird die Resistenzbestimmung angelegt. Da die Zahl der vermehrungsfähigen Keime mit dem Alter der Kultur abnimmt, sollten zwischen Auftreten der ersten sichtbaren Kolonien in der Primärkultur und der Beimpfung der Resistenznährböden nicht mehr als 14 Tage vergehen (20). Zur Einstellung der Keimkonzentration des Beimpfungsmaterials für die Resistenzbestimmung wird das aus der Primärkultur entnommene Material homogenisiert und durch Vergleich mit einem Trübungsstandard auf eine Keimdichte von 1 mg/ml eingestellt (11., 39, 41). Von dieser standardisierten Suspension werden Verdünnungen von 10^{-1} , 10^{-2} und 10^{-3} hergestellt.

Nun werden die tuberkulostatikahaltigen Nährböden beimpft, und zwar die Medikamente der 1. Reihe enthaltenden Röhrchen mit der Konzentration 10^{-1} , die Medikamente der 2. Reihe enthaltenden Röhrchen mit der Konzentration 10^{-2} der vorher hergestellten Verdünnungen. Außerdem werden noch 3 Kontrollröhrchen (Nährböden ohne Medikamentenzusatz) beimpft, und

zwar jeweils eines mit der Konzentration 10^{-1} , 10^{-2} und 10^{-3} (30). Nun werden die beimpften Röhrchen ca. 4 Wochen bei 37°C bebrütet. Zur Verdeutlichung des Vorgehens siehe Abb. 2.

Durch direkte Beimpfung hemmstoffhaltiger Nährböden mit angereichertem Untersuchungsmaterial kann eine Zeitersparnis von mehreren Wochen erzielt werden. Allerdings kann die "direkte" Resistenzbestimmung nur durchgeführt werden, wenn die Konzentration der TB im Untersuchungsmaterial genügend groß ist (mindestens 1 säurefestes Stäbchen in je 5 bis 10 Blickfeldern des mikroskopischen Präparates). Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht darin, daß die quantitativen Bedingungen nicht ausreichend berücksichtigt werden können, wodurch die Zuverlässigkeit der Befunde begrenzt ist. Für die vorliegende Arbeit sind nahezu ausschließlich Ergebnisse aus "indirekten" Resistenzbestimmungen verwertet worden.

Als Nährböden wurden Löwenstein-Jensen-Nährböden mit Malachitgrün und Glycerinzusatz für die Resistenzbestimmung verwendet (30, 36). Die Konzentrationen der Tuberkulostatika in den Nährmedien sind aus dem Resistenzprotokoll zu ersehen (Abb. 3), sie entsprechen den Empfehlungen des DZK (12) (Abb. 3a).

2. Ablesung und Bewertung

Zur Definition der Resistenz wurde die eingangs erwähnte Formulierung von MITCHISON herangezogen. Die geringste Konzentration eines Antituberkulosemittels, bei welcher Wildstämme

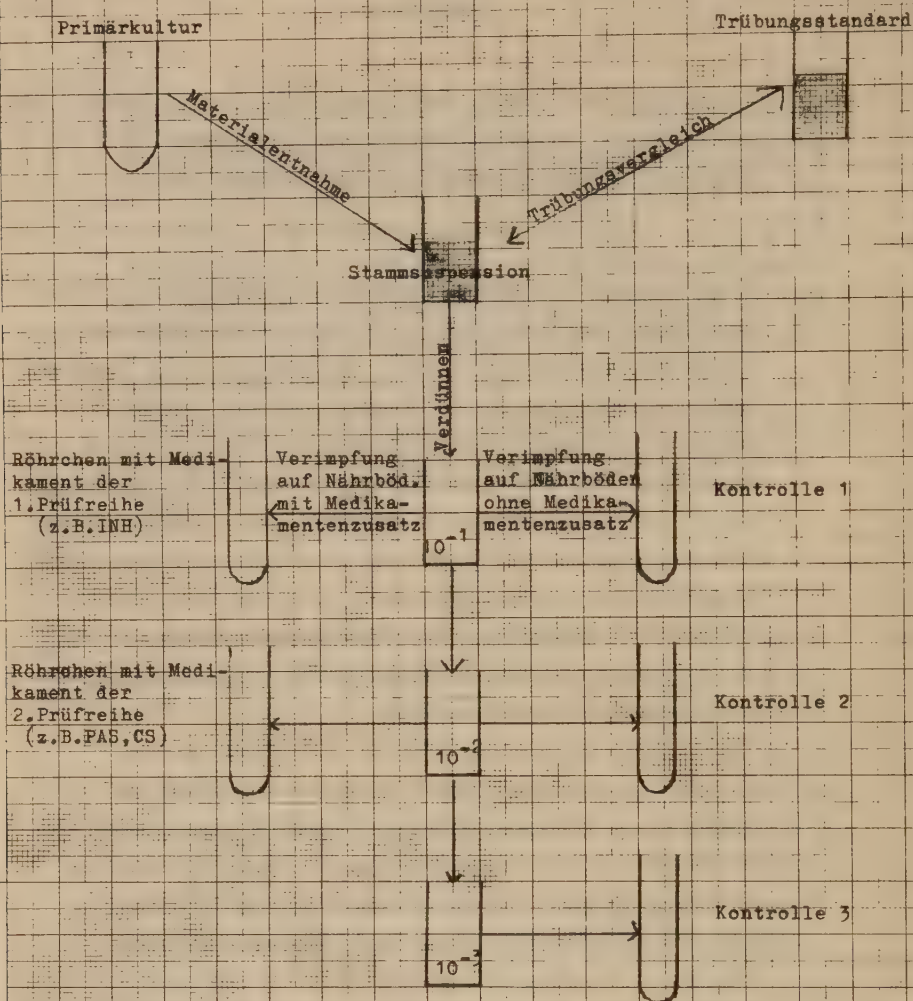


Abb. 2

Vorgehen bei der "indirekten" Resistenzbestimmung

Institut für Laboratoriumsdiagnostik
im Zentralkrankenhaus Gauting
Leiter: Med.-Dir. Prof. Dr. K. F. Petersen

Patient

Einsender

Tb-Kultur-Nr.

angelegt am

Protokoll-Nr. R

Empfindlichkeitsprüfung gegen Tuberkulose-Heilmittel

Anmerkungen zur Methodik und Bewertung finden sich auf der Rückseite des 2. Blattes

Konzentration im Nährboden (... ml)		0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0		Beurteilung
Isonikotinsäurehydrazid (INH)											
Streptomycin (SM)											
Rifampicin (RMP)											
Ethambutol (EMB)											
p-Aminosalicylsäure (PAS)											
Ethionamid (ETH)											
Capreomycin (CM)											
d-Cycloserin (CS)											
Kontrollen I		Bewertung des Wachstums: +++ dichter Rasen ++ aufgelockerter Rasen + überwiegend Einzelkolonien (> 100) (+) 50–100 Kolonien									
II											
III											

Ausgabedatum

Abb.3a: Rückseite des Resistenzprotokolls

INOKULUM I	INOKULUM II	INOKULUM III
10 ⁻³ mg Bakterienmasse	10 ⁻⁴ mg Bakterienmasse	10 ⁻³ mg Bakterienmasse
Beimpungsdosis für	Beimpungsdosis für	Kontrollröhrchen
INH, SM, RMP, EMB, PAS	ETH/PTH, CM, CS	
Kontrolle I	Kontrolle II	Kontrolle III

„Kritische“
 Proportion 1 %,
 entsprechend Bakterien-
 wachstum bei _____ Kontrolle III

„Kritische“
 Proportion 10 %,
 entsprechend Bakterien-
 wachstum bei _____ Kontrolle III

Bewertung: Vergleich der Wachstumsdichte (möglichst Koloniezahl) auf Röhrchen mit „kritischer“ Konzentration des jeweiligen Mittels mit derjenigen der Kontrolle III.

Kontrolle I zeigt das unbehinderte Wachstum derjenigen Einsaat, mit der die Versuchsröhrchen mit den stärker (meist baktericid) wirkenden Mitteln beimpft werden (INH, SM, RMP, EMB, PAS).

Kontrolle II zeigt das unbehinderte Wachstum derjenigen Einsaat, mit der die Versuchsröhrchen mit den weniger stark (meist nur bakterio­statisch) wirksamen Mitteln beimpft werden.

Kontrolle III Das Wachstum auf diesem Nährboden entspricht den „kritischen“ Proportionen beider Einsaatgrößen (1 % von Kontrolle I, 10 % von Kontrolle II).

Vereinbarungsgemäß bezeichnet man einen Tuberkelbakterienstamm als resistent, wenn auf den Nährböden mit der „kritischen“ Konzentration des jeweiligen Mittels das Wachstum stärker (die Koloniezahl größer) ist als auf der Kontrolle III.

„Kritische“ Konzentrationen (auf dem Befundformular dick umrandet):

INH	0,25 mcg/ml
SM	4,0 mcg/ml
RMP	32,0 mcg/ml
EMB	1,0 mcg/ml
PAS	0,5 mcg/ml
ETH/PTH	16,0 mcg/ml
CM	8,0 mcg/ml
CS	16,0 mcg/ml

Das Untersuchungsergebnis muß als fraglich bezeichnet werden, wenn das Wachstum auf dem Nährboden mit der „kritischen“ Konzentration des jeweiligen Mittels nur unwesentlich geringer ist oder demjenigen der Kontrolle III entspricht (Grenzbereich).

an der Vermehrung gehindert werden, wird als "minimale" Hemmkonzentration bezeichnet. In Abhängigkeit von der MHK und der "therapeutischen Breite des Medikaments ergibt sich die "kritische" Konzentration bei der die Testung und Bewertung erfolgt. Stämme, die mit einem Anteil von $\geq 1\%$ bei Mitteln der 1. Reihe bzw. $\geq 10\%$ bei Mitteln der 2. Reihe bei der "kritischen" Konzentration wachsen, werden als resistent angesehen. Kritische Konzentrationen der einzelnen Medikamente, s. Abb. 3 und 3a. Bei den Medikamenten der 1. Reihe (Inokulum 10^{-1}) entspricht die Keimmenge 1% des Inokulums des hemmstoffhaltigen Nährmediums der Koloniezahl des Kontrollröhrchens 3 (Inokulum 10^{-3}). Bei den übrigen Tuberkulostatika (Inokulum 10^{-2}) entsprechen 10% der Population wieder dem Wachstum auf Kontrollröhrchen 3 (Inokulum 10^{-3}). Die Beimpfung der Kontrollröhrchen mit den 3 Keimkonzentrationen ermöglicht es praktisch in jedem Fall, bei der Ablesung die Zahl der vermehrungsfähigen Einheiten zu bestimmen, die auch auf die tuberkulostatikahaltigen Nährböden verimpft worden sind, so daß es in der Regel auch gelingt, bei partieller Hemmung einer Bakterienpopulation den Anteil der resistenten Keime zu ermitteln.

Wuchs auf dem Röhrchen mit der "kritischen" Konzentration deutlich mehr als auf der Kontrolle 3, so wird der Stamm als resistent bezeichnet; wuchs deutlich weniger als auf Kontrolle 3, so ist der Stamm als sensibel zu betrachten. Ist der Unterschied nicht klar zu beurteilen, so lautet die Bewertung "fraglich". In dieser Arbeit wurden die mit "fraglich" bewerteten Testungen nicht berücksichtigt. Die nach dem obigen Schema gewonnenen Ergebnisse werden auf einem Sensibilitätsprotokoll dokumentiert, aus dem auch der Weg, der zu dem angegebenen Ergebnis geführt hat, zu ersehen ist.

METHODE DER MATERIALERFASSUNG

Als Material standen mir die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfungen des Instituts für Laboratoriumsdiagnostik im ZKH Gauting (Leiter: Med. Dir. Prof. Dr. K. F. Petersen) aus den Jahren 1968, 1969 und 1970 zur Verfügung.

Ausgehend von den aus den Protokollen des Instituts ermittelten Kulturen mit kleiner Koloniezahl wurden die aus diesen Kulturen angelegten Sensibilitätsprüfungen aufgesucht und erfasst, und zwar so, daß für den jeweiligen Patienten, von dem das Material stammte, eine Karteikarte angelegt wurde. Auf dieser Karteikarte wurden sämtliche Sensibilitätsprüfungen vermerkt, die von den Erregern dieses Patienten in unserem Labor im angegebenen Zeitraum durchgeführt worden waren (Abb. 4). Dadurch wurden alle Resistenzbestimmungen der Bakterien eines Patienten erfasst, gleichgültig, ob Kulturen mit kleiner oder großer Koloniezahl zu Grunde lagen, wenn von dem Patient einmal eine Sensibilitätsprüfung vorlag, die in den Erfassungsbereich dieser Arbeit gehörte. Die Durchsicht von

10721 Kulturen aus dem Jahre 1968

15021 Kulturen aus dem Jahre 1969

14484 Kulturen aus dem Jahre 1970

zusammen also 40226 Kulturen im Erfassungszeitraum erbrachte 847 Patienten, die im Sinne der obigen Ausführungen erfasst wurden. Da häufig mehr als 1 Sensibilitätsprüfung aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl von den Tuberkelbakterien eines Patienten vorlagen, ist die Zahl der registrierten Prüfungen aus kleiner Koloniezahl (1003) größer als die Zahl der Patienten.

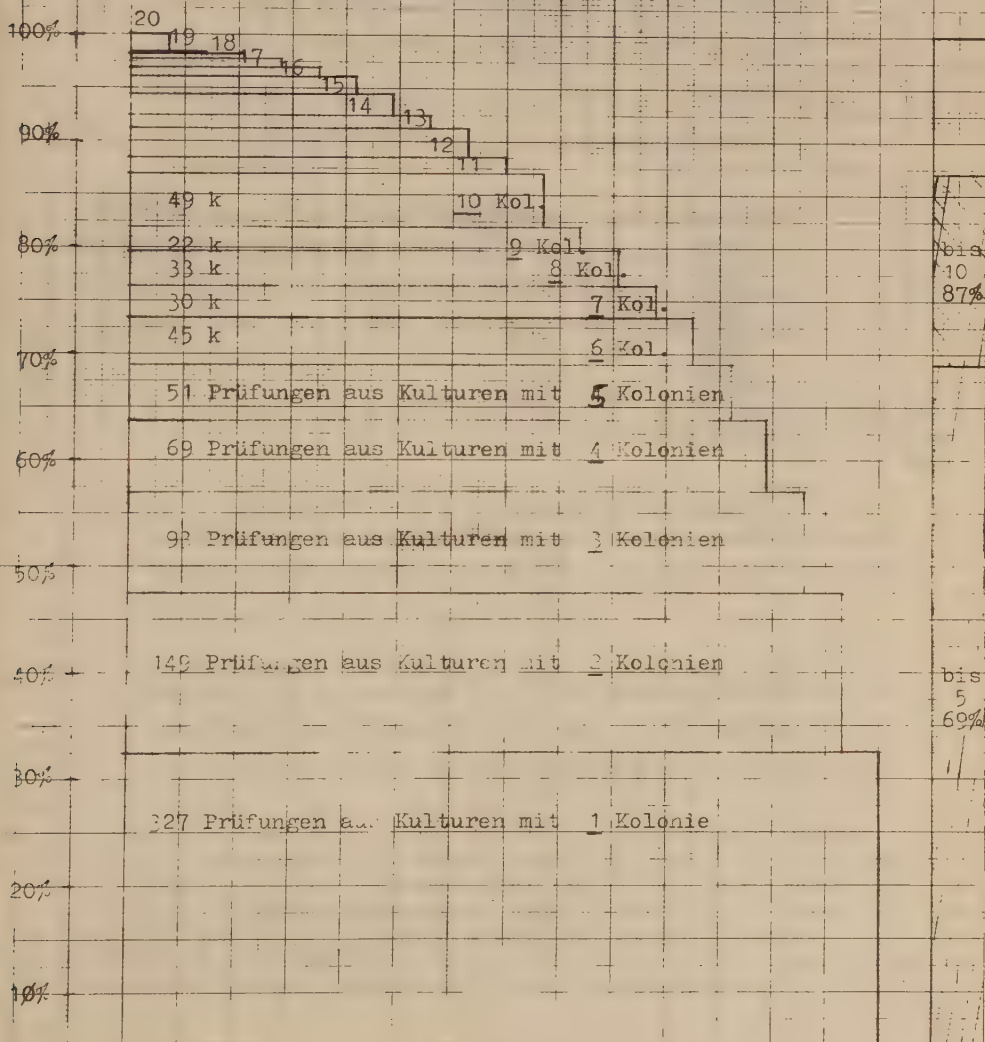
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
H. H.										26. 6. 45	St. D ₁	Nr. 247	Erstbehandlung												
Kult. Datum				28. 1. 69	12. 2. 69	27. 2. 69			8. 10. 69																
Kult. Nr.				1179	1710	2494			11841																
Koloniaezahl				++	<u>1</u>	<u>1</u>			+++																
Protokoll-Nr.				243	385	524			1335																
Datum der Resistenzbe.				26. 3. 69	2. 5. 69	30. 5. 69			19. 12. 69																
INH				-	-	-	-	-	+	++	R														
SM				<u>+</u>	++	R	-	+	R	-	(+)	F													
PAS				-	-	-	-	-	-	-	-	-													
RMP				-	-	-	-	-	-	-	-	-													
ETH				-	-	-	-	-	-	-	-	-													
CM				-	-	-	-	-	-	-	-	-													
EMB				-	-	+	-	-	-	-	-	-													
PZA				-	-	-	-	-	-	-	-	-													
CS				+	+	-	-	-	-	-	-	-													
Katalase				-	-	+	-	+	(+)	-	-	-													
Kontrolle				40	20	50	-	+	+	+	(+)	0													
Mikr.: +				-	-	-	-	-	-	-	-	-													

Ferner ist die Zahl der insgesamt erfaßten Prüfungen noch größer, da ja auch Resistenzbestimmungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl aufgenommen wurden, wenn sie bei einem der registrierten Patienten zusätzlich vorlagen.

Abb. 5

Verteilung der Koloniezahl der Primärkulturen von 1003 k

1003 $\hat{=}$ 100%



ERGEBNISSE

Im Folgenden werden Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl als "k" bezeichnet, Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl als "G".

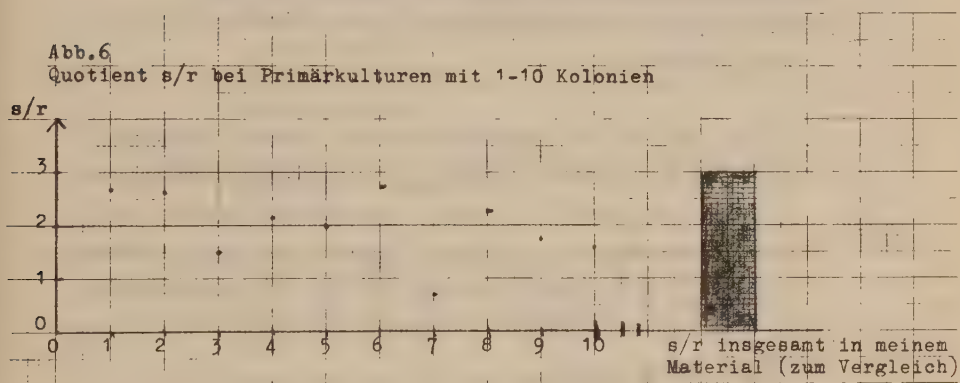
1. Höhe der Koloniezahl in den Primärkulturen zu "k", kleine Koloniezahlen

Insgesamt wurden 1003 Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" registriert. Dabei wurden folgende Häufigkeiten bei der Verteilung der Zahl der Kolonien der Primärkulturen gefunden:

Tab. 1

Koloniezahl	Kulturen	Koloniezahl	Kulturen
1	327	11	17
2	149	12	28
3	93	13	11
4	69	14	21
5	51	15	17
6	45	16	8
7	30	17	7
8	33	18	6
9	22	19	1
10	49	20	19
		Summe	1003

Abb. 5 verdeutlicht die Verhältnisse. Abb. 6 zeigt, wie groß der Anteil der Resistenzen bei den einzelnen Gruppen ist. Dazu wurde in jeder Gruppe nach "sensibel" (s) und "resistent" (r) aufgedgliedert, und die Zahl der sensiblen mit der Zahl der resistenten durch die Bildung des Quotienten s/r miteinander in Beziehung gesetzt. Ein großer Wert des Quotienten zeigt also einen relativ kleinen Anteil an Resistenten und umgekehrt.



Es zeigt sich, daß die Werte dieser Quotienten um den Mittelwert "2" pendeln. Das entspricht einem durchschnittlichen Anteil an Resistenten von ca. 33 % bei den Gruppen von 1-10. Über 10 Kolonien sind die Gruppen zu klein.

Bei den 1003 registrierten "k's" (Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl) war der mikroskopische Befund des Ausgangsmaterials für die Primärkultur nur 52 Mal positiv.

2. Vergleich von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer ("G") und kleiner ("k") Koloniezahl

Aus den 847 Fällen mit Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl ("k") wurden zunächst alle diejenigen ausgewählt, bei denen neben "k" auch eine (oder mehrere) Prüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl ("G") dokumentiert waren (für "G" wurden nur Primärkulturen mit über 100 Kolonien berücksichtigt).

Bei 358 Patienten war dieser Sachverhalt gegeben. 235 davon zeigten in keiner Resistenzbestimmung eine Sensibilitätsminde- rung, bei den restlichen 123 waren Resistenzen gegen ein oder mehrere Medikamente vorhanden. Diese wurden nun daraufhin untersucht, ob die Ergebnisse von "G" und "k" übereinstimm- ten ("G" und "k" am gleichen Patienten) oder nicht. Tab. 2 zeigt die Zusammenfassung.

Tab. 2

235	≙	65,7 %	Sensibilitätsprüfungen aus großer ("G") und kleiner ("k") Koloniezahl	sensibel
50	≙	13,9 %	Sensibilitätsprüfungen aus großer ("G") und kleiner ("k") Koloniezahl	resistent
73	≙	20,4 %	resistent	"G" ungleich "k"
358	≙	100 %	Gesamt mit "G" und "k"	

Die oben genannten 73 Fälle mit unterschiedlichen Ergebnissen bei "G" (Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Kolonie- zahl) und "k" (Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl) wurden weiter verfolgt. Bei 36 von ihnen handelte

es sich um Patienten, deren Keime eine Sensibilitätsminderung gegen 1 Medikament aufwiesen, bei 37 um mehrfachresistente Erreger. Nun betrachten wir das Verhalten der Keime gegenüber den einzelnen Medikamenten. Jede Änderung der Sensibilität gegen ein Medikament ist einzeln berücksichtigt. Folgendes ergab sich:

49 x zeigte sich bei "G" (Primärkultur über 100 Kolonien) eine Resistenz, die bei "k" (Primärkultur = 20) nicht gefunden wurde

64 x zeigte sich bei "k" eine Resistenz, die bei "G" nicht gefunden wurde

113 x Änderung des Ergebnisses einer vorhergegangenen Resistenzbestimmung

Verteilung bei Einfachresistenzen:

15 x zeigte sich bei "G" eine Resistenz, die bei "k" nicht gefunden wurde

22 x zeigte sich bei "k" eine Resistenz, die bei "G" nicht gefunden wurde

37 x Änderung

Verteilung bei Mehrfachresistenzen:

34 x bei "G" Resistenzen, die bei "k" nicht gefunden wurden

42 x bei "k" Resistenzen, die bei "G" nicht gefunden wurden

76 x Änderungen

Tab. 3 zeigt die Verteilung der Befundänderungen auf die einzelnen Medikamente. Die Medikamente der 2. Reihe sind gesondert aufgeführt.

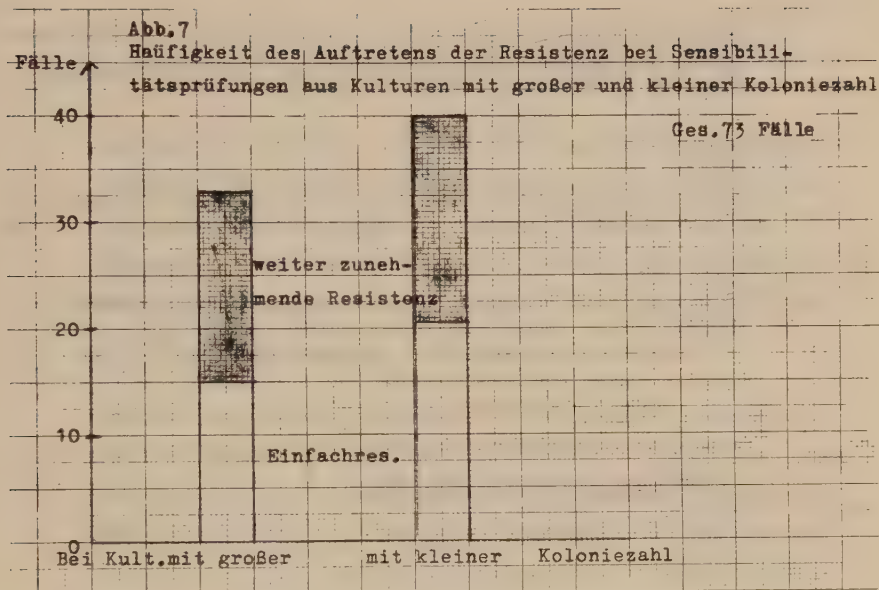
Tab. 3

bei "G" Res. bei "k" Sens.	Med.	bei "k" Res. bei "G" Sens.
10	INH	14
13	SM	16
1	RMP	0
2	EMB	7
5	PAS	6
9	ETH	8
1	CM	6
8	CS	7

Als Zusammenfassung sind Tabelle 4 und Abbildung 7 zu verstehen, die nochmals die Änderungen der Befunde bei aufeinanderfolgenden "G" (Sensibilitätsprüfung aus Primärkultur mit mehr als 100 Kolonien) und "k" (Sensibilitätsprüfung aus Primärkultur mit 20 oder weniger Kolonien) auf Fälle bezogen darstellen.

Tab. 4

Einfachres. Resistent bei	"G"	"k"	Summe
	15	21	36
Mehrfachres. Höherres. bei	18	19	37
GESAMT	33	40	73



3. Vergleich mehrfacher Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner ("k") Koloniezahl

Sozusagen als Gegenprobe werden die Verhältnisse dargestellt, wie sie sich bei Fällen mit 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner "k" Koloniezahl beim selben Patienten zeigten. Auch das Material für diesen Vergleich wurde aus den 847 Patienten meines Krankengutes ausgewählt. Berücksichtigt wurden nur die Medikamente der 1. Reihe.

Fälle mit 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner "k" Koloniezahl = 122. Sensibel waren die Keime bei 72 Patienten, resistent bei 50. Von diesen 50 zeigten in 25 Fällen beide Prüfungen gleiche Resistenzverhältnisse, in 25 Fällen verschiedene (20,5 %). Der Zeitraum zwischen den Prüfungen, die verschiedene

Ergebnisse zeigten, betrug in 12 Fällen mehr, in 13 Fällen weniger als 5 Monate. Die Tabellen 5, 6 und 7 zeigen die Resultate.

Tab. 5

72	≅	59 %	beide "k"	sensibel
25	≅	20,5 %	beide "k"	resistent
25	≅	20,5 %	resistent, "k" ungleich "k"	
122	≅	100 %	Gesamt mit mehreren "k"	

Medikamentenverteilung der Resistenz bei 2 und mehr "k", Tabelle 6, bei konstantem Ergebnis.

Tab. 6

INH	20
SM	14
RMP	0
EMB	2

Tab. 7 Wechselndes Ergebnis

Weniger als 5 Monate Zwischenraum		Mehr als 5 Monate Zwischenraum	
Resistenz tritt auf	nicht nachweisb.	Resistenz tritt auf	nicht nachweisb.
5	5 INH	5	3
5	4 SM	6	0
1	1 EMB	2	1

Kein Fall von RMP-Resistenz

4. Vergleich mehrfacher Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G"

Schließlich wurden noch 115 Fälle mit 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" aus dem Material des ZKH entnommen (bei diesen Fällen war natürlich auch mindestens 1 Sensibilitätsprüfung aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" vorhanden, was aber für diesen Vergleich nicht berücksichtigt wurde).

Stets sensibel waren die Keime bei 65 Patienten, resistente Ergebnisse zeigten 50. Von diesen 50 blieb bei 27 Fällen das Ergebnis gleich, bei 23 Fällen ergaben die mehrmaligen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" wechselnde Befunde (19, 2 %). Zwischen den Prüfungen, die verschiedene Ergebnisse zeigten, waren bei 15 ein Zeitraum von weniger, bei 8 von mehr als 5 Monaten. Die Tabellen 8, 9 und 10 zeigen eine Zusammenfassung und die Medikamentenverteilung.

Tab. 8

65	≅	57 %	beide "G"	sensibel
27	≅	24 %	beide "G"	resistent
23	≅	19 %	resistent, "G" ≠ "G"	
115	≅	100 %	Gesamt mit nur "G"	

Medikamentenverteilung der Resistenz bei 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G", Tabelle 9 bei konstantem Ergebnis "G" = "G".

Tab. 9

INH	26
SM	17
EMB	1
RMP	0

Medikamentenverteilung bei 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G", Tabelle 10 bei wechselndem Ergebnis "G" = "G".

Tab. 10

Weniger als 5 Monate Zwischenraum		Mehr als 5 Monate Zwischenraum	
Resistenz tritt auf	nicht nachweisb.	Resistenz tritt auf	nicht nachweisb.
3	4	INH 2	0
6	6	SM 6	0
2	2	EMB 1	2
0	0	RMP 0	0

Bei den mehrmaligen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" und bei den mehrmaligen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" ist der Prozentsatz, in dem eine Änderung der Ergebnisse auftrat, praktisch gleich, selbst wenn man nur die Prüfungen berücksichtigt, zwischen denen nicht mehr als 5 Monate vergingen (beide Male 13 % aller untersuchten Fälle).

5. Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl

Ausgewertet wurden die Karten von 847 Patienten, bei denen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" aufgetreten waren. Von diesen zeigten 216 Sensibilitätsminderungen im Sinne einer Resistenz, und zwar 110 Einfach- und 106 Mehrfachresistenz. Das entspricht einem Prozentsatz an Resistenzen von 25,4 %.

Die Tabelle 11 faßt das bisher Gesagte zusammen.

Tab. 11

Patienten (absol. Zahl)	%	
631	74,6	sensibel
110	13,0	einfachres.
106	12,4	mehrfachres.
Gesamt 847	100,0	Fälle mit "k"

Die Medikamentenverteilung der Resistenz ist aus der Tabelle 12 und aus Abbildung 8 zu ersehen.

Tab. 12

Medika- ment	Einfachres. absol. %		Mehrfachres. absol. %		Gesamt absol. %	
INH	64	58,2	101	95,4	165	74,2
SM	25	22,7	71	67,0	96	43,6
RMP	1	0,9	6	6,6	7	3,2
EMB	2	1,8	23	21,7	25	11,4
PAS	4	3,6	36	33,9	40	18,1
ETH	4	3,6	42	39,6	46	20,9
CM/VM	4	3,6	5	4,7	9	4,1
PZA	0	0,0	1	0,94	1	0,5
CS	6	5,5	25	23,6	31	14,1
	110	100,0	x		xx	

x verteilt auf 106 Patienten mit Res. gegen mehrere Med.

xx mehr als 100 %, da x dazuaddiert

Tabelle 13 zeigt die Aufgliederung der 106 Mehrfachresistenten,
Abbildung 9 verdeutlicht die Verhältnisse.

Tab. 13 - Aufgliederung der Mehrfachresistenten

Resistenz gegen 2 Medikamente	50	≙	48 %
Resistenz gegen 3 Medikamente	30	≙	28 %
Res. gegen mehr als 3 Medikamente	26	≙	24 %
Gesamtzahl der Mehrfachresistenten	106	≙	100 %

Abb. 8

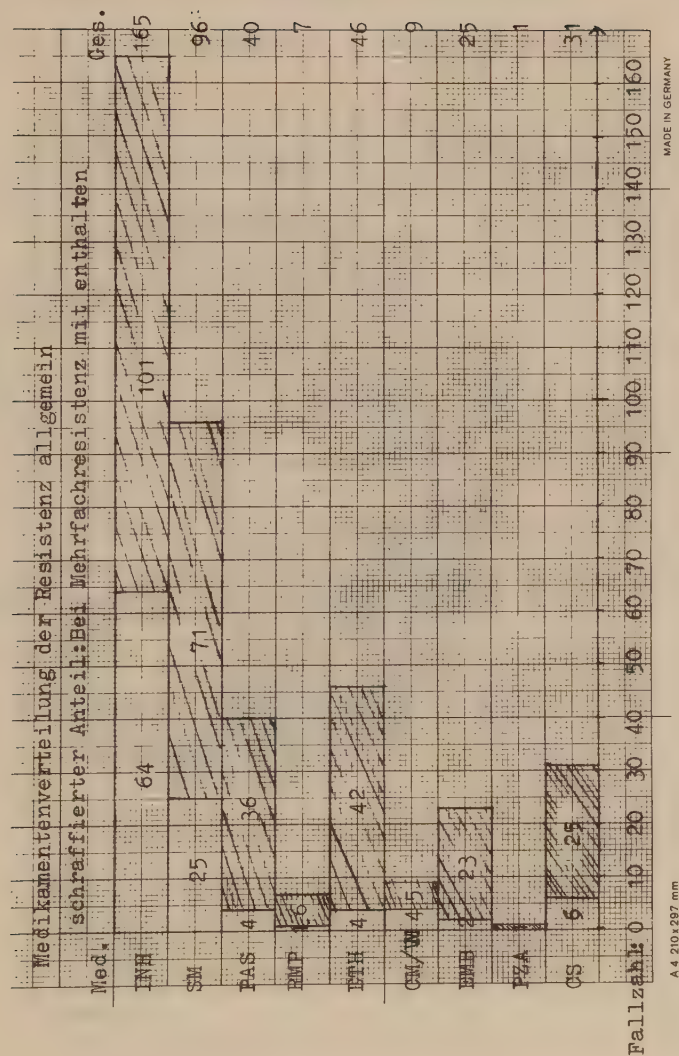
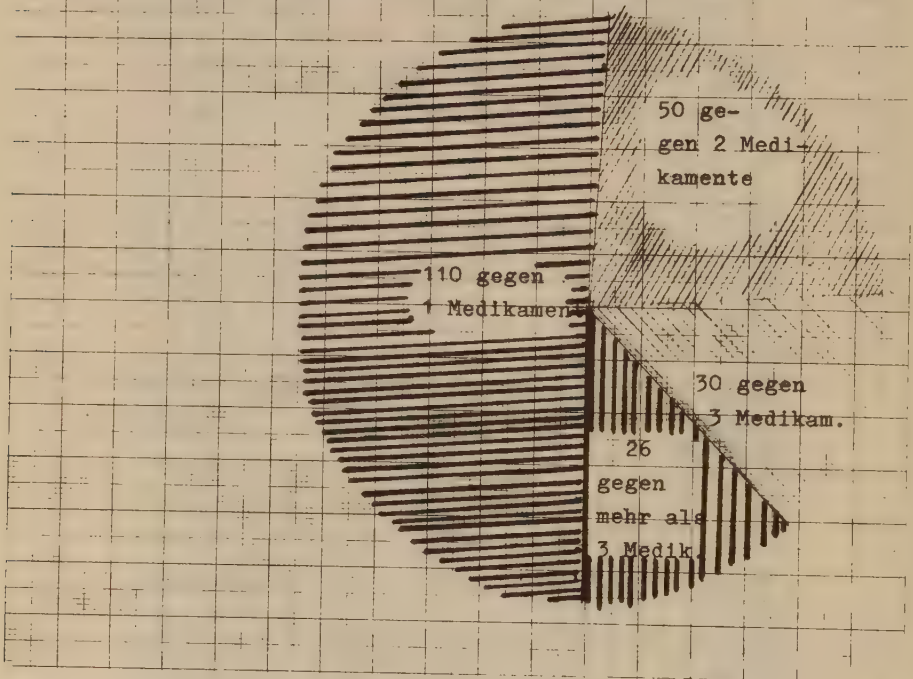


Abb. 9

Aufgliederung nach Einfach- und Mehrfachresistenten



Die Medikamentenkombinationen bei Resistenz gegen 2 Medikamente sind aus der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab. 14

Medikament	absolut	%
INH + SM	25 $\hat{=}$	50,0
INH + ETH	8 $\hat{=}$	17,0
INH + PAS	5 $\hat{=}$	10,0
INH + EMB	3 $\hat{=}$	6,0
INH + CS	3 $\hat{=}$	6,0
Andere	6 $\hat{=}$	11,0
GESAMT	50 $\hat{=}$	100,0

In gleicher Weise sind die Medikamentenkombinationen bei Resistenz gegen 3 Medikamente aus der Tabelle 15 zu entnehmen.

Tab. 15

Medikament	absolut	%
INH + SM + PAS	10 $\hat{=}$	33,3
INH + SM + EMB	5 $\hat{=}$	16,6
INH + ETH + CS	5 $\hat{=}$	16,6
INH + SM + ETH	3 $\hat{=}$	10,0
INH + PAS + CS	2 $\hat{=}$	6,6
Andere	5 $\hat{=}$	16,6
GESAMT	30 $\hat{=}$	100,0

INH ist bei fast 100 % der Mehrfachresistenten mitbeteiligt.

Das waren die allgemeinen Verhältnisse bei den Ergebnissen von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k".

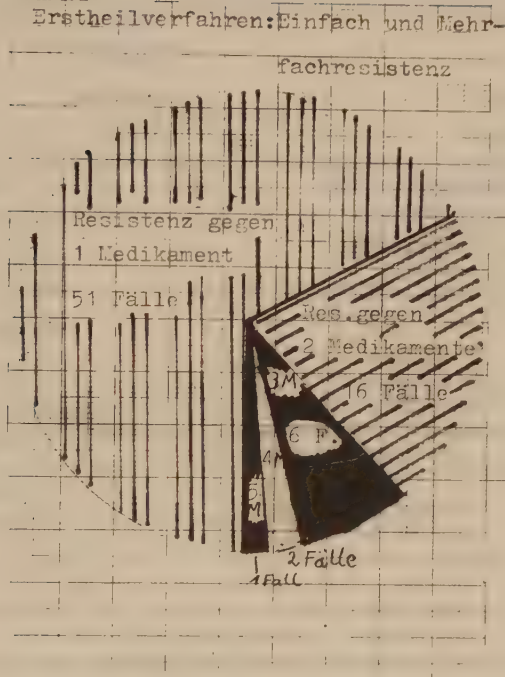
5. a Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" bei Erstbehandlungen

Von den 847 Fällen waren 592 $\hat{=}$ 69,8 % Erstbehandlungen. Bei 76 Patienten ($\hat{=}$ 12,9 % der 592) wurden Keime mit Sensibilitätsminderungen gegen eines oder mehrere Medikamente festgestellt. Tabelle 16 und Abbildung 10 zeigen die Verhältnisse.

Tab. 16

Resistenz gegen 1 Medikament	51	$\hat{=}$	67 %
Resistenz gegen 2 Medikamente	16	$\hat{=}$	21 %
Resistenz gegen 3 Medikamente	6	$\hat{=}$	8 %
Res. gegen mehr als 3 Medikamente	3	$\hat{=}$	4 %
Gesamtzahl der Resistenten	76	$\hat{=}$	100 %

Abb. 10



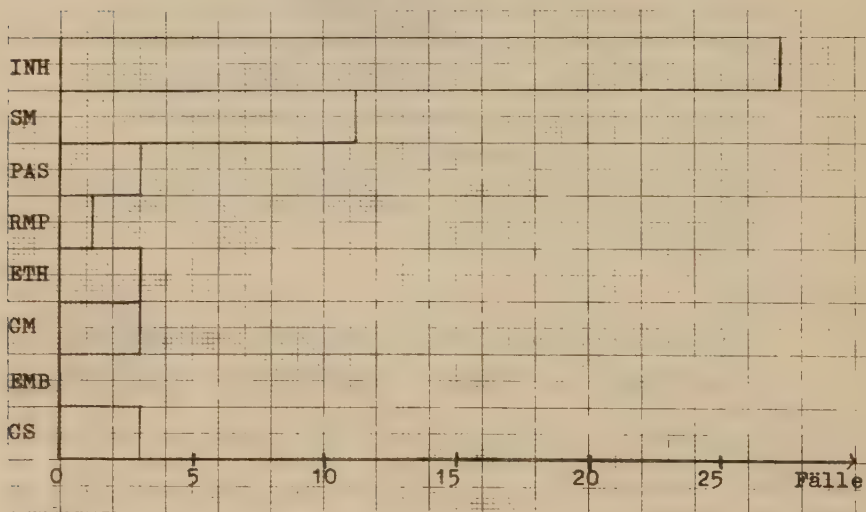
Die Medikamentenverteilung der Resistenz bei den Einfachresistenten ist aus Tabelle 17 und Abbildung 11 zu entnehmen.

Tab. 17

INH	27	PAS	3
SM	11	ETH	3
RMP	1	CM/VM	3
EMB	0	CS	3
GESAMT	39		12 : 51

Abb. 11

Erstheilverfahren: Medikamentenverteilung bei Einfachresistenzen



Die Medikamentenkombinationen bei den Mehrfachresistenten im ersten Heilverfahren sind für die Zweifach-Resistenten durch Tabelle 18 und für die Dreifach-Resistenten durch Tabelle 19 wiedergegeben.

Tab. 18

INH + SM	5
INH + ETH	2
INH + PAS	3
INH + CS	1
INH + EMB	1
Andere	4
GESAMT	16

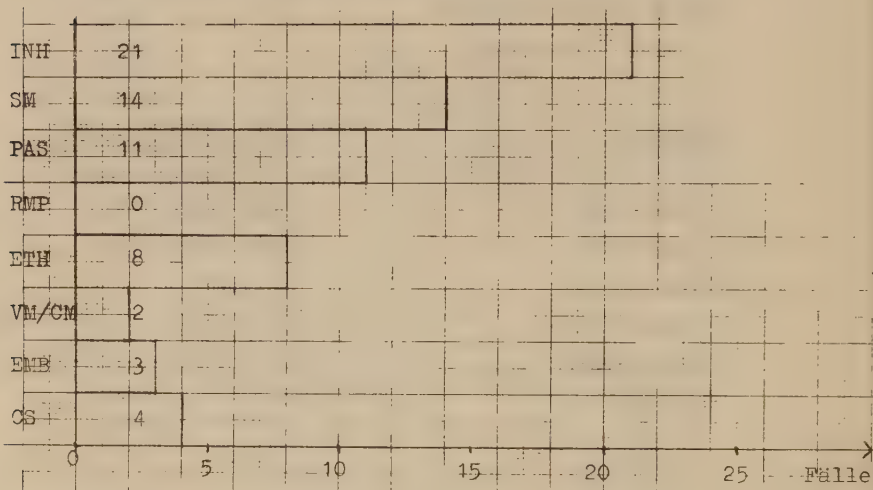
Tab. 19

INH + SM + PAS	3
INH + SM + ETH	1
Andere	2
GESAMT	6

Die allgemeine Medikamentenverteilung bei Mehrfachresistenten im ersten Heilverfahren wird in Tabelle 20 und Abbildung 12 zusammengefaßt.

Abb. 12

Erstbehandlungen: Medikamentenverteilung bei Mehrfachresistenzen



Tab. 20

INH	21	PAS	11
SM	14	ETH	8
RMP	0	VM/CM	2
EMB	3	CS	4

5. b Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" bei Wiederholungsbehandlungen

255 Patienten aus dem untersuchten Krankengut unterzogen sich zum wiederholten Mal einer Behandlung. 119 davon, das sind 47,2 %, schieden Keime mit Resistenzen gegen 1 oder mehrere Medikamente aus. Die Aufgliederung in Einfach- und Mehrfachresistenz ist aus Tabelle 21 und Abbildung 13 zu ersehen.

Tab. 21

Resistenz gegen 1 Medikament	46	$\hat{=}$	38,7 %
Resistenz gegen 2 Medikamente	34	$\hat{=}$	26,6 %
Resistenz gegen 3 Medikamente	20	$\hat{=}$	16,8 %
Res. gegen mehr als 3 Medikamente	19	$\hat{=}$	15,9 %
GESAMT	119	$\hat{=}$	100,0 %

Entsprechend Tabelle 21 bestand bei 46 Patienten eine Einfachresistenz. Die Medikamentenverteilung dieser Resistenz kann aus Tabelle 22 und Abbildung 14 ersehen werden.

Tab. 22

INH	32	PAS	1
SM	10	ETH	1
RMP	0	VM/CM	0
EMB	1	CS	1
GESAMT			46

Abb. 13

Mehrfachheilverfahren: Einfach- und Mehrfachresistenz

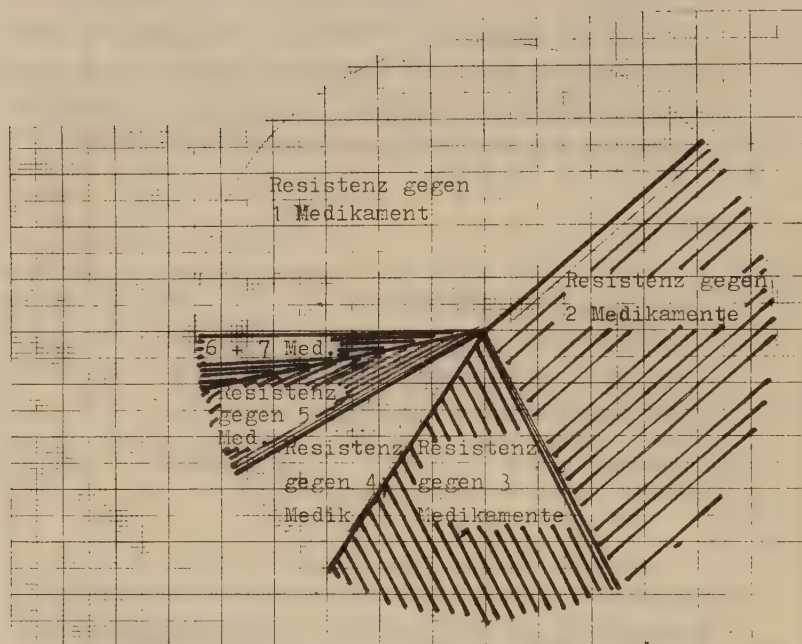


Abb. 14

Mehrfachheilverfahren: Medikamentenverteilung bei Einfachresistenzen

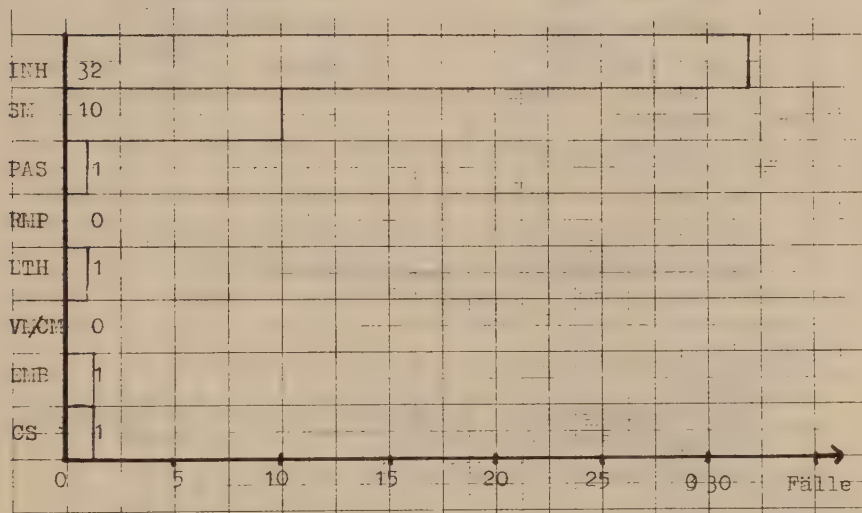


Tabelle 23 gibt die Medikamentenkombinationen bei den Zweifachresistenzen, Tabelle 24 die Medikamentenkombinationen bei den Dreifach-Resistenzen wieder.

Tab. 23

INH + SM	20	INH + PAS	2
INH + ETH	6	Andere	2
INH + EMB	2		
INH + CS	2		
GESAMT			34

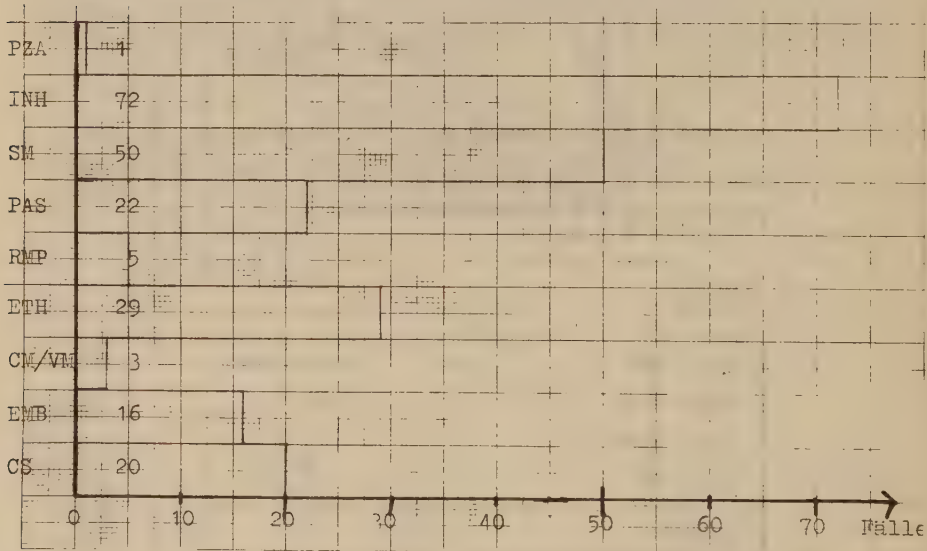
Tab. 24

INH + SM + PAS	6	INH + SM + ETH	2
INH + SM + EMB	4	INH + PAS + CS	2
INH + ETH + CS	4	Andere	2
GESAMT			20

Die Medikamentenverteilung der Resistenz allgemein bei Mehrfachresistenten in der Wiederholungsbehandlung wurde in Tabelle 25 und Abbildung 15 zusammengestellt.

Abb. 15

Mehrfachheilverfahren: Medikamentenverteilung bei Mehrfachresistenten



Tab. 25

INH	72	PAS	22
SM	50	ETH	29
RMP	5	VM/CM	3
EMB	16	PZA	1
		CS	20

5. c Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" bei L-Behandlungen

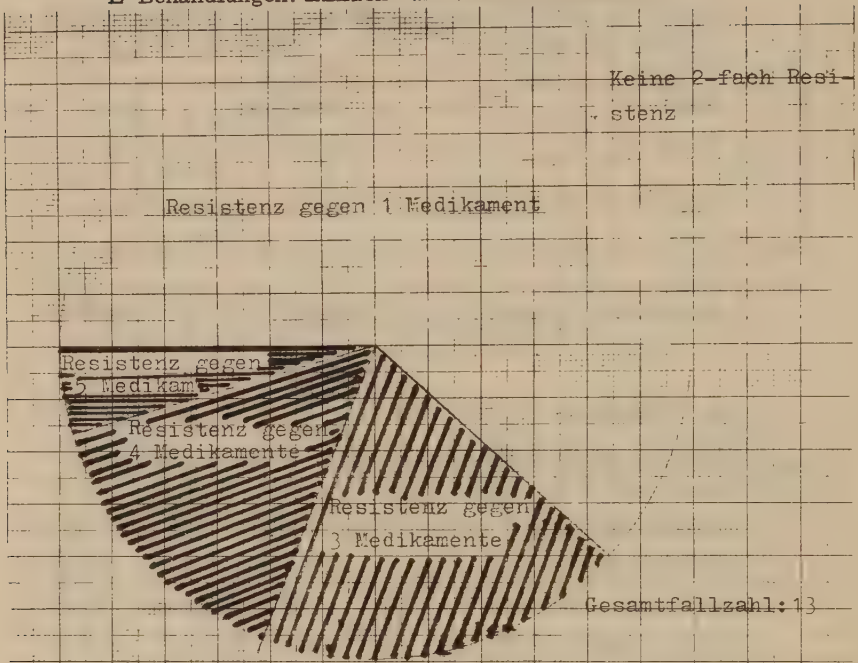
Bei 21 Patienten, die nicht vorbehandelt waren, und aus denen zu Beginn der Behandlung sensible Bakterien isoliert worden waren, trat im Laufe der Behandlung (Behandlungsbeginn lag mindestens 3 Monate zurück) Sensibilitätsminderung der Keime auf (Langzeit-Behandlungen). Von diesen 21 war bei 13 eine Einfachresistenz festzustellen, bei 8 eine Resistenz gegen 2 oder mehrere Medikamente. Die Verteilung von Einfach- und Mehrfachresistenz zeigt Tabelle 26 und Abbildung 16.

Tab. 26

Resistenz gegen 1 Medikament	13
Resistenz gegen 2 Medikamente	0
Resistenz gegen 3 Medikamente	4
Resistenz gegen 4 Medikamente	3
Resistenz gegen 5 Medikamente	1
GESAMT	21

Abb. 16

L-Behandlungen: Einfach- und Mehrfachresistenz



Über die Medikamentenverteilung der Resistenz bei den Einfachresistenten gibt Tabelle 27 Auskunft.

Tab. 27

INH	5	PAS	0
SM	4	ETH	0
RMP	0	VM/CM	1
EMB	1	CS	2

Die Medikamentenkombinationen bei den Dreifach-Resistenten zeigt Tabelle 28, die Medikamentenverteilung allgemein gibt Tabelle 29 wieder. Abbildung 17 zeigt noch einmal die Medikamentenverteilung bei Einfach- und Mehrfachresistenz.

Tab. 28

INH + SM + PAS	2
INH + SM + EMB	1
INH + ETH + EMB	1
GESAMT	4

Tab. 29

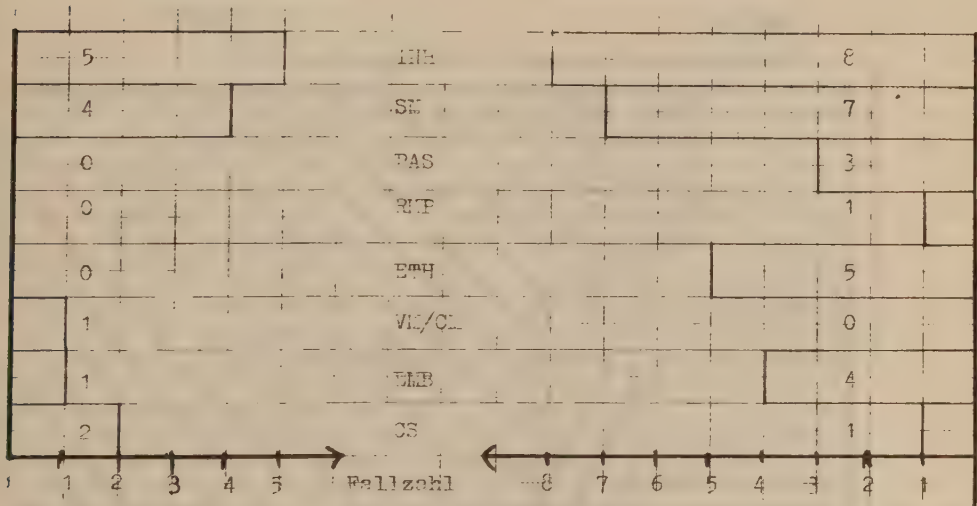
INH	8	PAS	3
SM	7	ETH	5
RMP	1	CM/VM	0
EMB	4	CS	1

Abb. 17

L-Behandlungen: Medikamentenverteilung bei

Einfachresistenten

Mehrfachresistenten



5. d Resistenzergebnisse bei Fällen stets mit Sensibilitäts-
prüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k"

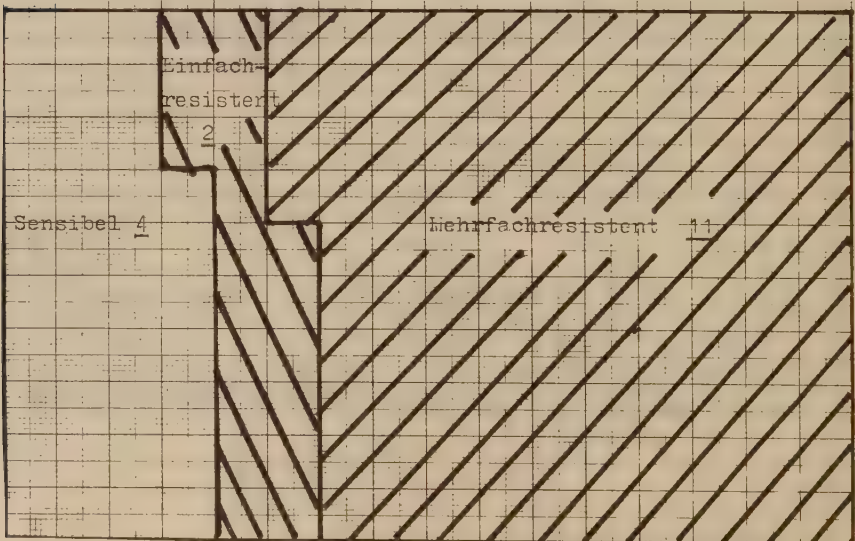
Bei 17 Patienten (2,0 % aller Fälle) waren alle registrierten Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl. Bei ihnen ergab sich eine Verteilung von 4 sensiblen, 2 Einfach- und 11 Mehrfachresistenten. Tabelle 30 und Abbildung 18 faßt dies zusammen.

Tab. 30

Sensibel	4
Einfachres.	2
Mehrfachres.	11
GESAMT	17

Abb. 18

Sensibilitätsverhältnisse bei Fällen stets mit "k"



Aus Tabelle 31 geht hervor, wie die Häufigkeit von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" mit der Resistenz der ausgeschiedenen Keime im Material zusammenhängt.

Tab. 31

Zahl von "k"	2	3	4	5	6	7
Sensibel	2	1	0	0	1	0
Einfachres.	1	1	0	0	0	0
Mehrfachres.	3	3	2	1	0	2
GESAMT	6	5	2	1	1	2 : 17

Die Medikamentenverteilung der Resistenz für diese 17 Fälle berichtet Tabelle 32.

Tab. 32

Einfachres.	Mehrfachres.
INH 2	INH+SM 5
	INH+CS 2
	INH+SM+PAS 1
	INH+SM+ 3 weitere Med. 3
GESAMT 2	11 : 17

DISKUSSION

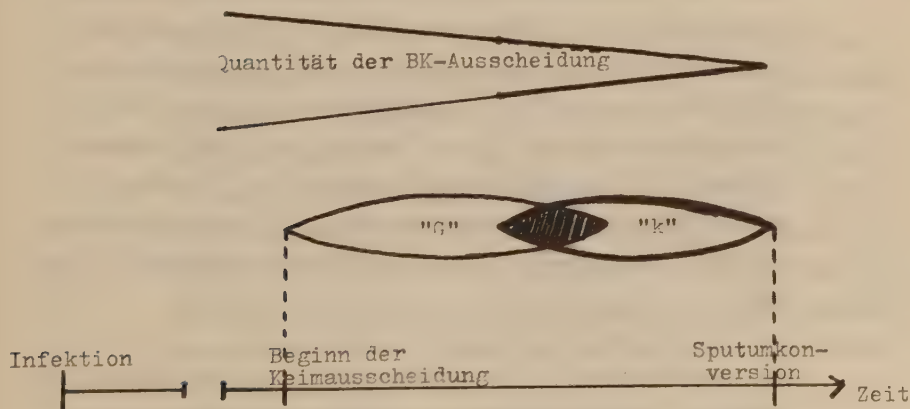
Bevor wir zu einer Beurteilung der Ergebnisse kommen, ist es notwendig, sich die Zusammensetzung des Materials noch einmal zu verdeutlichen. Aus der Abbildung 5 geht hervor, daß 88 % der registrierten Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen hervorgingen, die aus 10 oder weniger Kolonien bestanden, ja, daß Kulturen mit nur 1 oder 2 Kolonien einen Anteil von fast 50 % beim Ausgangsmaterial für die Resistenzbestimmungen ausmachen. Somit darf von einer Repräsentation der "kleinen" Koloniezahl durch das untersuchte Material gesprochen werden. Daß eine geringe Keimkonzentration im untersuchten Material die hauptsächliche Ursache für die kleine Koloniezahl sein dürfte, kann man wohl aus der Tatsache schließen, daß nur bei 5,1 % aller Proben im Ausgangsmaterial für die Primärkultur ein positiver mikroskopischer Befund erhoben wurde. Da bei der Erfassung des Materials alle Sensibilitätsprüfungen, die von den Keimen eines Patienten bei uns durchgeführt wurden, in die Karteikarte des jeweiligen Patienten eingetragen wurden, auch wenn sie nicht von Kulturen mit kleiner Koloniezahl ausgingen, verfüge ich über 358 Fälle, bei denen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" und aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" durchgeführt worden sind. Somit ergibt sich die Möglichkeit eines Vergleiches der Ergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer "G" und kleiner "k" Koloniezahl am selben Patienten oder - anders ausgedrückt - an der selben Population zu unterschiedlicher Zeit. Ferner habe ich, sozusagen als Gegenprobe, 122 Fälle ausgewertet, bei denen 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" vorkamen, und 115 Fälle mit 2 und mehr Sensibilitäts-

prüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G". Alle diese Fälle konnte ich aus meinem Material entnehmen, so daß Konstanz in der Art der Registrierung, in der Beurteilung und in der Auswertung besteht.

Bei der Diskussion der Ergebnisse ist zu bedenken, daß das Auftreten von Kulturen mit großer und Kulturen mit kleiner Koloniezahl analog der Quantität der Bakterienausscheidung im Verlaufe der Erkrankung im allgemeinen zu verschiedenen Zeiten erfolgt (Abb. 19); somit wären etwaige Differenzen der Ergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer "G" und aus Kulturen mit kleiner "k" Koloniezahl vielleicht nicht auf das Kriterium "kleine Koloniezahl" allein zurückzuführen, da mit der Dauer der Behandlung auch die Resistenzquote der ausgeschiedenen Keime zunimmt.

Abb. 19

Quantität der Bakterienausscheidung und des Kulturergebnisses beim normalen Verlauf einer behandelten TBC



ERGEBNISSE

Den Vergleich zwischen aufeinanderfolgenden Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer "G" und kleiner "k" Koloniezahl am selben Patienten, der mir als der wichtigste erschien, möchte ich zuerst behandeln.

Zum einen fällt auf, daß praktisch genauso häufig bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" eine Resistenz auftritt, wie sie nicht mehr nachgewiesen wird. Zum anderen sind 20,4 % an wechselnden Ergebnissen bei Vergleich von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer "G" und aus Kulturen mit kleiner "k" Koloniezahl nicht sehr viel und, wie wir bei der Gegenprobe sehen werden, durchaus in der Norm dieser Untersuchungsmethode. Es lassen sich nun aus diesem Vergleich folgende Schlußfolgerungen annehmen:

1. Das Auftreten der kleinen Koloniezahl dürfte für die Patienten, die sensible Keime ausscheiden, relativ unwichtig sein, da in 65,7 % der Fälle Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer "G" und aus Kulturen mit kleiner "k" Koloniezahl übereinstimmend Sensibilität ergaben. Nur bei 11,2 % änderte sich der Befund "sensibel" bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G", in "resistent bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k". Überhaupt scheinen die 20,4 % an Änderungen die relativ geringe Bedeutung der kleinen Koloniezahl für die Kontinuität der Ergebnisse zu zeigen.

2. Die Resultate bei den einzelnen Medikamenten erlauben die Annahme, daß das Auftreten oder Nichtmehrnachgewiesenwerden

einer Resistenz bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" nicht stoffgebunden ist. Die diesbezüglichen Zahlen halten sich die Waage. Dies ist besonders durch die Medikamente der 1. Prüfreihe zu belegen. Die Schwierigkeiten und Unsicherheiten bei Sensibilitätsprüfungen gegen Medikamente der 2. Prüfreihe sind bekannt (4, 38), und daher würden die entsprechenden Ergebnisse den obigen Schluß nicht zulassen, obwohl auch hier die Änderungen gleichartig verteilt sind.

3. Mit den schon besprochenen Ergebnissen und mit den Zahlen: 49 x nicht mehr nachgewiesen und 64 x Auftreten einer Resistenz bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" dürfte sich das von MITCHISON (46) und CANETTI postulierte Phänomen der "Transitional Resistance" in größerem Rahmen in unserem Material nicht beweisen lassen. Auftreten und Nichtmehrnachgewiesenwerden einer Resistenz bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" scheinen sowohl in Bezug auf die einzelnen Medikamente als auch im Gesamten unter Berücksichtigung der im Rahmen der Wahrscheinlichkeit liegenden Schwankungen gleich häufig zu sein.

Bei den 115 Fällen mit 2 und mehr Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" wurde bei der Auswertung in gleicher Weise verfahren, nur daß hier von vornherein nur die Medikamente der 1. Prüfreihe (INH, SM, EMB, kein Fall von RMP-Resistenz) berücksichtigt wurden. Auch hier zeigt sich ein mit dem vorigen Vergleich nahezu identisches Bild, in Art und Häufigkeit der Befundänderung sowohl bei den einzelnen Medikamenten als auch im gesamten. Festzuhalten ist die Häufigkeit des Wechsels im Ergebnis bei aufeinanderfolgenden Sensibi-

litätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" von 19 % (beim Vergleich "G" und "k" 20,4 %!).

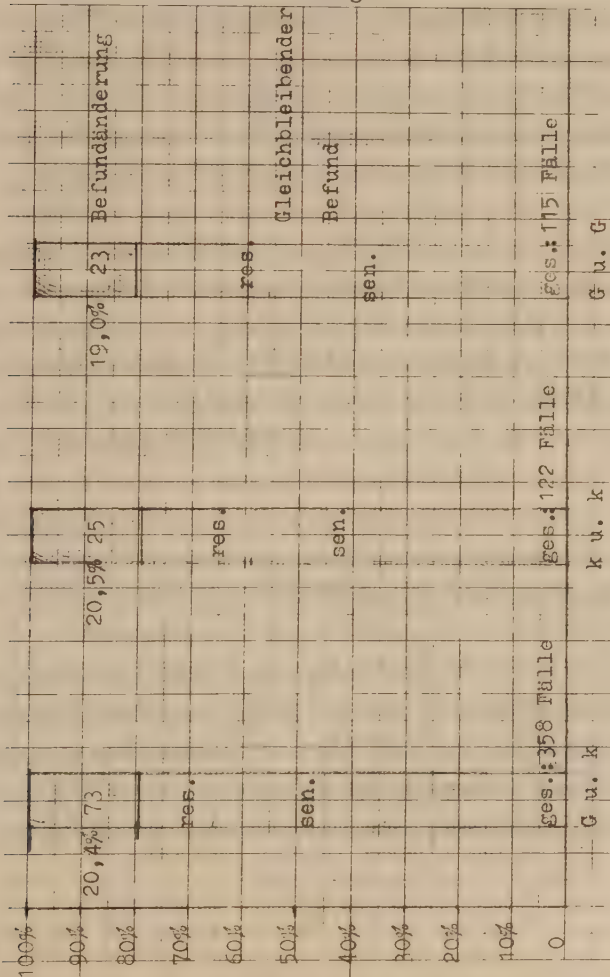
Auch bei mehrmaligen Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" zeigt sich erstaunlicherweise das gleiche Ergebnis. Die Verteilung der Änderung auf die Medikamente ist für Auftreten oder Nichtmehrnachgewiesenwerden einer Resistenz wieder wie 1:1, die Häufigkeit der Änderungen an sich beträgt 20,5 %.

Da der Zeitraum, der zwischen den Resistenzbestimmungen liegt, von Bedeutung sein könnte (das umstrittene Problem der Resensibilisierung), wurde bei den Vergleichen von "G" mit "G" und "k" mit "k" nochmals unterteilt und zwar folgendermaßen: Mehr als 5 Monate Zwischenraum zwischen den Prüfungen und weniger als 5 Monate Zwischenraum zwischen den Prüfungen. Doch auch dann ist die Quote der Befundänderungen bei beiden Vergleichen 13 %, also völlig gleich. 5 Monate wurden auf Grund der Erfahrung mit INH als Grenze gewählt. Denn erst oberhalb dieser Grenze scheint z. B. eine Befundänderung von resistent in sensibel möglich durch die verschiedene Generationszeit sensibler und resistenter Keime dahingehend, daß die in jeder Population - auch in einer als hochresistent bezeichneten - noch vorhandenen sensiblen Anteile bei Aufhören des Selektionsdruckes "Chemotherapie" schneller wachsen und sich vermehren als die resistente Mehrheit. Dadurch kommt im Laufe der Zeit wieder ein Überwiegen der sensiblen Keime zustande und somit die Möglichkeit des Befundes "sensibel" in einer späteren Sensibilitätsprüfung (38). Doch auch bei Ausschluß dieser Möglichkeit scheinen die Verhältnisse - wie gesagt - gleich.

Somit kann nach den in meinem Material gefundenen Ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß Prüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl genauso sicher sind wie Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl (38). Zusammenfassender Überblick in Abbildung 20. Es fand sich keine stoffbezogene Häufung der Änderungen.

Abb. 20

Zusammenfassung über die Häufigkeit des Wechsels von Ergebnissen bei 2 und mehr Prüfungen



Des weiteren wurden die Ergebnisse dargestellt, die sich für das Auftreten und die Medikamentenverteilung der Resistenz bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl ergeben haben. Als Vergleichsmaterial bieten sich die Arbeiten von HINKMANN (19), SEUSS (35) und GÖTTINGER (17) an, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß es sich bei meinem Material auf Grund des Auswahlkriteriums "kleine Koloniezahl" nicht um einen repräsentativen Querschnitt durch das Patientengut allgemein handelt, wie das bei den genannten Untersuchern der Fall ist. Außerdem ist ein Teil meiner Fälle im Material der anderen Autoren enthalten, so daß ein statistischer Vergleich der Ergebnisse wenig sinnvoll wäre. Dennoch ist es interessant, das nach den gleichen Kriterien wie bei den anderen Untersuchern aufgeschlüsselte Material vergleichend zu überblicken.

Beim Vergleich der Resistenzquoten und der Medikamentenverteilung allgemein fallen keine besonderen Unterschiede ins Auge, auch wenn die Resistenzquote von 25,4 % in meinem Material um 3 % höher liegt als bei HINKMANN. In einer Untersuchung aus Bad Berka, DDR, wird für 1968 eine Quote von 17,7 % angegeben (16). Ein Erklärungsversuch für diese Differenzen wäre vielleicht, daß fast allgemein (Ausnahme Berka (16)) in den letzten Jahren ein Anstieg der Resistenzquote zu sehen ist. Möglicherweise sind auch die Bedingungen für die Bekämpfung und Behandlung der Tuberkulose in der DDR besonders günstig.

Der Anteil der Wiederholungsbehandlungen ist bei mir nahezu gleich mit der Zahl bei HINKMANN. Auch die Medikamentenverteilung der Resistenz läßt keine wesentlichen Unterschiede erkennen. Differenzen bei Medikamenten der 2. Prüfreihe (besonders CS) lassen auf Grund technischer Schwierigkeiten bei

der Resistenzbestimmung und verschiedener Häufigkeit in der Anwendung im Laufe der Jahre keine fundierten Aussagen zu.

Die Medikamentenverteilung der Resistenz bei Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl "k" ist praktisch identisch mit der Medikamentenverteilung der Resistenz bei HINKMANN, SEUSS und GÖTTINGER. Die Zuverlässigkeit von "k" scheint mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ähnlich der Sicherheit von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl "G" zu sein. Es besteht Grund zu der Annahme, daß keine stoffgebundenen Unterschiede auftreten.

Die Tatsache, daß sich bei Erstbehandlungen bei mir ein höherer Anteil an Resistenzen findet als bei HINKMANN und GÖTTINGER, bei Wiederholungsbehandlungen dagegen ein niedrigerer als bei HINKMANN und SEUSS, scheint darauf hinzuweisen, daß es sich hier um Schwankungen um Mittelwerte herum handelt, die zu einem kausalen Erklärungsversuch weder Anlaß noch Berechtigung geben. Eine Zusammenstellung der Häufigkeit von Einfach- und Mehrfachresistenz bei den verschiedenen Untersuchern zeigt die Tabelle 31.

Tab. 31

Resistenz geg.	Hinkmann	Seuss	Rothhammer
1 Medikament	72 = 47,4 %	49 = 41,9 %	46 = 38,7 %
2 Medikamente	44 = 28,9 %	36 = 30,7 %	34 = 26,6 %
3 Medikamente	20 = 13,2 %	23 = 19,7 %	20 = 16,8 %
4 u. mehr Med.	16 = 10,7 %	9 = 7,7 %	19 = 15,9 %

Auch hier zeigen sich, zumal unter Berücksichtigung der erwähnten Gesichtspunkte, keine verwertbaren Unterschiede.

Der große Unterschied bei der Zahl der SM-Resistenten bei Erstbehandlungen (bei HINKMANN INH/SM ca. 1/1, bei GÖTTINGER ebenso, bei mir 3/1) dürfte wohl auch kaum seine Begründung in der Sensibilitätsprüfung aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl haben, zumal bei anderen Untersuchern (VIHAN (40), DISSMANN et al. (13)) ähnliche Ergebnisse vorliegen wie bei mir. Vielleicht ist eine ähnliche Erklärung denkbar, wie sie bei HINKMANN zum Verhalten der SM-Resistenz bei Erst- und Wiederholungsbehandlungen zu finden ist. Sonst kann ich wohl für die Medikamentenverteilung der Resistenz bei Erst- und Wiederholungsbehandlungen nur die gleiche Aussage machen wie für die Medikamentenverteilung allgemein.

Als zusammenfassende Aussage zum Vergleich der Ergebnisse von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl mit den Resultaten der Untersucher HINKMANN, SEUSS und GÖTTINGER ließe sich sagen, daß keine wesentlichen Abweichungen zu beobachten waren. Die vorher bei den Vergleichen in meinem eigenen Material gezogenen Schlüsse dürften durch die obigen Überlegungen bestärkt worden sein.

Bemerkenswert erscheint mir eine Gruppe von Patienten - von mir als L-Fälle bezeichnet -, bei denen die Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente erst im Laufe der Behandlung auftrat. Dabei handelt es sich durchweg um langdauernde (länger als ein Jahr bakteriologisch nachgewiesene Bakterienausscheidung) Erstheilverfahren. Das scheint darauf hinzuweisen, daß bei Heilverfahren, die durch irgendwelche Ursachen kompli-

ziert und verlängert werden, es früher oder später zur Resistenz der Bakterien kommt. In 8 Fällen wurde sogar eine Sensibilitätsminderung der Erreger gegen 3 und mehr Medikamente gefunden.

Auf eine weitere Beobachtung in meinem Material sei es mir erlaubt hinzuweisen: Patienten, bei denen stets Kulturen mit kleinen Koloniezahlen gefunden wurden. Bis zu 7 Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl, das heißt ein Weiterbestehen einer geringen Bakterienausscheidung über Jahre, wurden bei demselben Patienten registriert; das ist eine sicherlich bedeutungsvolle Tatsache (32). Es wäre die Aufgabe einer weiteren Arbeit, sich mit den Krankengeschichten dieser Fälle zu befassen. Für untermauerte Aussagen über den Zusammenhang von persistierender geringer Bakterienausscheidung und Resistenzverhalten der Keime allein an Hand der von mir registrierten Sensibilitätsprüfungen ist die Fallzahl zu gering.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Resistenzergebnisse der Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl von den Keimen von 847 Patienten untersucht. Es ergab sich folgendes:

1. 88 % der untersuchten Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl stammten aus Kulturen mit weniger als 10 Kolonien, 50 % sogar aus Kulturen mit nur 1 oder 2 Kolonien.
2. Da nur bei 5,1 % aller Proben im Ausgangsmaterial ein positiver mikroskopischer Befund erhoben wurde, ist als wahrscheinlichste Erklärung für das Entstehen der "kleinen Koloniezahl" eine geringe Keimkonzentration im Ausgangsmaterial anzunehmen.
3. Vergleich von aufeinanderfolgenden Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer und aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl am selben Patienten:
 - a) Für Ausscheider sensibler Bakterien dürfte die "kleine Koloniezahl" relativ unwichtig sein (Änderung von "sensibel" in "resistent" nur in 11,2 % beim Aufeinanderfolgen von Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer und kleiner Koloniezahl).
 - b) Änderung des Ergebnisses der Resistenzbestimmung nicht stoffgebunden.
 - c) "Transitional Resistance" in unserem Material nicht beweisbar. 64 Mal Auftreten einer Resistenz bei Sensibilitätsprüfun-

gen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl, 49 Mal vorher bestehende Resistenz nicht mehr nachweisbar.

- d) Häufigkeit des Wechsels der Resistenzergebnisse bei aufeinanderfolgenden Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit größer und mit kleiner Koloniezahl vom selben Patienten 20,4 %.
4. Vergleich mehrerer aufeinanderfolgender Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl vom selben Patienten: Häufigkeit des Wechsels der Ergebnisse 19 %.
5. Vergleich mehrfacher aufeinanderfolgender Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl vom selben Patienten:
- a) Gehäufiges Auftreten einer vorher nicht nachgewiesenen Resistenz wie Auftreten einer vorher nicht bestehenden Sensibilität.
- b) Häufigkeit des Wechsels der Ergebnisse 20,5 %.
6. Vergleich der Ergebnisse aus Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl mit den Ergebnissen anderer Autoren ergab keine aussagekräftigen Unterschiede.

Die Zuverlässigkeit bei Prüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit der Zuverlässigkeit bei Prüfungen aus Kulturen mit großer Koloniezahl entsprechen.

Auf einen erhöhten Anteil an Mehrfachresistenten bei Patienten mit mehreren Sensibilitätsprüfungen aus Kulturen mit kleiner Koloniezahl wurde hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) BARTMANN, K.: Die gegenwärtige Situation der anti-tuberkulösen Therapie
Dtsch. Ärzteblatt 63, 1966: 1794
- (2) BARTMANN, K., GALVEZ-BRANDON, I.:
Towards an international standardization of resistance tests on mycobacteria
Scand. J. resp. Dis. 49, 1968: 141
- (3) Bericht über ein Informationsgespräch einer Expertenkommission der WHO über Resistenzbestimmungen bei Mykobakterien
Bull. Wld. Hlth Org.
- (4) BERNARD, E., KREIS, B.:
La résistance de bacille de Koch aux médicaments antibacillaires.
Problèmes biologiques, cliniques et thérapeutiques
XIV^e congrès national de la tuberculose
Nantes, 14.-18. Mai 1964, pp 1-168
- (5) BLAHA, H., PETERSEN, K. F.:
Tuberkulosetherapie
Fortschr. Med. 87, 1969: 571-576, 580-610
- (6) BLAHA, H., PETERSEN, K. F.:
Grundsätze für die Chemo-Therapie der Tuberkulose
Fortschr. Med., 87, 1969: 577-580

- (7) CANETTI, G. : Present aspects of bacterial resistance
in tuberculosis
Amer. Rev. Resp. Dis. 92, 1965: 687-703
- (8) CANETTI, G. et al. :
Advances in Techniques of Testing Myco-
bacterial Drug Sensivity and Use of Sen-
sivity Tests in Tuberculosis Control
Programmes
Bull. Wld Hlth Org. 41, 1969: 21-43
- (9) CANETTI, G., FROMAN, S., GROSSET, J. et al. :
Mycobacteria-Laboratory Methods for
Testing Drug Sensivity and Drug Resistance
Bull. Wld Hlth Org. 29, 1963: 565-578
- (10) CANETTI, G., RIST, N., GROSSET, J. :
Mesure de la sensibilite du bacille tuber-
culeux aux droques antibacillairs par la
methode des proportions
Rev. Tuberc. (Paris) 27, 1963: 217-272
- (11) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose:
Empfehlungen zur Methodik und Bewer-
tung von Resistenzbestimmungen bei
Tuberkulosebakterien
Neufassung 1966
- (12) DISSMANN, E. : Ursachen von Mißerfolgen der Chemo-
therapie der Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138, 1968: 17-24

- (13) DISSMANN, E., IGLAUER, E. :
Über die Häufigkeit der Resistenz bei
Lungentuberkulosen zu Beginn der sta-
tionären Behandlung
Tuberkulosearzt 14, 1960: 1-9
- (14) FODOR, T., TARNOK, I. und CZANIK, P. :
Fehlerquellen der Resistenzbestimmung
bei Tuberkelbazillen
Tuberkulózis 16, 1963: 260-263
- (15) FREERKSEN, E. : Epidemiologie und klinischer Wandel der
Tuberkulose
Therapiewoche 16, 1966: 16-20
- (16) GAUGUIN, H. G. : Primäre und sekundäre Resistenz und
ihre Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse
Beitr.klin.Tuberk. 138, 1968: 48-50
- (17) GÖTTINGER, H. : Die primären Resistenzen im ZKH Gau-
ting in den Jahren 67-69
Dissertation, Gauting 1970
- (18) HEINY, I. : Present concepts on diagnosis, evaluation
and significance of mycobacterium TBC
resistance against antitubercotics
Rozhl.Tuberk. (Prag) 21, 1961: 118-129
- (19) HINKMANN, R. : Die Resistenzergebnisse des Jahres 70
Dissertation, Gauting 1971

- (20) Informationsgespräch über praktische Probleme der Sensibilitätsprüfung von Tb gegen Antituberkulosemittel am 13. 12. 1968 im ZKH Gauting
Prax. Pneumol. 23, 1969: 346-351
- (21) JENSEN, K. A. : Deuxième rapport de la sous-commission
des méthodes laboratoire
Bull. Int. Un. Tuberc. 25, 1955: 89
- (22) KLEIN, G. , PRIMER, G. :
Über den praktischen Wert von TB-
Resistenzbestimmungen
Prax. Pneumol. 23, 1969: 17-22
- (23) LEBEK, G. : Neue Aspekte der Antibiotikaresistenz
menschlicher Krankheitserreger
Schweiz. Med. Wschr. 99, 12, 1969: 397-404
- (24) MARKS, J. : The design of sensitivity tests on tubercle
bacilli
Tubercle (London) 41, 1961: 314-316
- (25) MEISSNER, G. , VORKAUF, M. , KUBALA, E. :
Vergleich verschiedener Vorbehandlungsmethoden zur Züchtung von Tb aus Untersuchungsmaterial mit dem gleichzeitig durchgeführten Meerschweinchenversuch
Prax. Pneumol. 23, 1969: 427-435
- (26) MITCHISON, D. A. : Primary Drug Resistance
Bull. Int. Un. Tuberc. 32, 2, 1962: 81-89

- (27) NEUMANN, G. : Zur epidemiologischen Bedeutung der Resistenz von M. tuberculosis
Prax. Pneumol. 22, 5, 1968: 34-38
- (28) NITTI, V., PARRELLA, M., CANTARELLO, R. :
La Chemioresistenza batterica all atto del ricovero
Arch. Tisiol. 14, 1959: 647-661
- (29) PETERSEN, K. F. : Tuberkulose in der Bundesrepublik Deutschland, Situation und Ausblicke
Fortschr. Med. 88, 8, 1970: 311-313
- (30) PETERSEN, K. F. : Bakteriologische Methoden zur Steuerung und Überwachung der Chemotherapie der Tuberkulose
Dtsch. Med. J. 22, 2, 1971: 53-56
- (31) REBER, H., HERZOG, H. und STAUB, H. :
Die Bedeutung der Resistenzprüfung für die Tuberkulosetherapie
Ärztl. Lab. 8, 1962: 322-327
- (32) ROSENFELD, R. M., BERESANZEWA, L. F. :
The dynamics of bacilli elimination in antibacterial therapie in children suffering from tuberculosis
Pediatrija (Mosk.) 44, 4, 1965: 3-7
- (33) SERI, I. :
Eine neue Methode zur Bewertung der Ergebnisse der Resistenzbestimmung in der Klinik
Beitr. Klin. Tuberk. 134, 1967: 139-246

- (34) SERI, I. : Keimzählung - eine Richtlinie für die
tuberkulostatische Therapie
Beitr.Klin.Tuberk. 128, 1964: 50-62
- (35) SEUSS, H. : Die sekundären Resistenzen im ZKH
Gauting in den Jahren 67-69
Dissertation, Gauting 1970
- (36) STEINBRÜCK, P. : Empfehlungen der Arbeitsgruppe "Standar-
disierung der Resistenzbestimmung der
Tuberkelbakterien"
Mschr.Tuberk.Bekämpf. 4, 1961: 266-274
- (37) THOMAS, H. E. : A retrospective study of cases of pulmonary
tuberculosis developing drug resistance
Tubercle (London) 41, 1960: 37-46
- (38) TOUSEK, J., TRNKA, L. und HAVEL, A. :
Beitrag zum Problem der Resistenzsta-
bilität bei sogenannten polyresistenten
Mykobakterien, erarbeitet von Kranken
mit ausgedehnter, chronischer Lungen-
tuberkulose
Beitr.Klin.Tuberk. 137, 1968: 233-242
- (39) US Veterans Administ., Dep. of Med. and Surg. :
Tuberc.labor.methods for the V.A.
Armed Forces Coop. Stud. on the Chemo-
therapie of Tuberculosis
Washington D.C., 1960: 9

- (40) VIHAN, F.: Ergebnisse der Resistenzbestimmung bei
ambulant behandelten chronischen Lungen-
tuberkulosen des Mittelböhmischen Be-
zirkes
Mschr. Tuberk. Bekämpf. 5, 1962: 85-89
- (41) VOINESCU, R.: Prozentuale Resistenzabschätzung bei
Tuberkelbakterien durch die Methode der
absoluten Konzentration
Prax. Pneumol. 22, 1968: 761-767
- (42) WALTER, A., HEILMEYER, L.:
Antibiotikafibel
Thieme, Stuttgart 1969, pp 52-54
- (43) WATANABE, S., TAKASHIO, S., KOIZUMI, T. et al.:
Studies on the resistance of tubercle
bacilli against antituberculous agents.
Development of resistance
Iry ô (Tokyo) 14, 1960: 368-376
- (44) WIESMANN, K.: Medizinische Mikrobiologie
Thieme, Stuttgart 1969, p 25
- (45) ZUBIANI, M.: Le resistenza del micobatterio tuber-
colare ai chemioantibiotici: Valore e
limiti in rapporto alla tecniche de
determinazione. Rivista sintetica
Ann. Ist. Forlanini 21, 1961: 219-233
- (46) MITCHISON, O.A.: Recent Advances in Respiratory Tuberculosis
6th Edition, edited by F. Heaf a. NL Rusby
Churchill, London 1968, p. 163

Herrn Prof. Dr. BLAHA danke ich für die Überlassung des
Themas und für viele wichtige Hinweise.

Herrn Prof. Dr. PETERSEN bin ich für das mir zur Ver-
fügung gestellte Material, für seine Ratschläge und für viele
klärende Gespräche zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. URBANCZIK bin ich für seine tatkräftige Mit-
hilfe sehr verbunden.

LEBENS LAUF

Am 19. November 1947 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Karl Rothhammer und der Operationsschwester Maria Rothhammer, geb. Pürner, in Bamberg/Bayern geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Haßfurt a. Main vom September 1954 bis Juni 1958 trat ich in das Humanistische Gymnasium Haßfurt ein, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte. Zum Wintersemester 1967/68 nahm ich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München das Studium der Humanmedizin auf. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im Herbst 1968 unterzog ich mich nach dem Wintersemester 1969/70 der ärztlichen Vorprüfung, nach deren Bestehen ich das klinische Studium an der oben genannten Universität begann.

Zur Zeit befinde ich mich im fünften klinischen Semester (10. Fachsemester) und gedenke, nach dem Wintersemester 1972/73 mein Studium mit dem Staatsexamen abzuschließen.

